

Analiza Kliniczna

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z:

- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², lub
- eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem,

stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – z dnia 11 października 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	27
1 Cel opracowania.....	28
2 Metodyka	29
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	29
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	29
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	30
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	31
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	33
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	33
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	34
2.2 Ocena bezpieczeństwa	34
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	34
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	34
2.5 Analiza statystyczna	35
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	37
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	44
5 Empagliflozyna <i>versus</i> placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające wpływ leczenia na zdarzenia istotne klinicznie (badanie EMPA-KIDNEY).....	49
5.1 Opis metodyki włączonych badań	49
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	56
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	56
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	58
5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna	62
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	65
5.4 Skuteczność kliniczna.....	68
5.4.1 Progresa choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo naczyniowych – pierwszorzędowy punkt końcowy	71
5.4.1.1 Analiza w populacji ITT	71

5.4.1.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	73
5.4.1.3	Analiza w pozostałych podgrupach.....	76
5.4.2	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych 84	
5.4.2.1	Analiza w populacji ITT	84
5.4.2.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	86
5.4.3	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca.....	87
5.4.4	Hospitalizacja, bez względu na przyczynę	88
5.4.4.1	Czas do pierwszej lub kolejnych hospitalizacji	88
5.4.4.1.1	Analiza w populacji ITT.....	88
5.4.4.1.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	88
5.4.4.2	Czas do pierwszej hospitalizacji	90
5.4.5	Zgon, bez względu na przyczynę	90
5.4.5.1	Analiza w populacji ITT	90
5.4.5.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	91
5.4.5.3	Zgony według przyczyn.....	92
5.4.6	Progresja choroby nerek	93
5.4.6.1	Analiza w populacji ITT	93
5.4.6.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	95
5.4.7	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	96
5.4.7.1	Analiza w populacji ITT	96
5.4.7.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	97
5.4.8	Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	98
5.4.8.1	Analiza w populacji ITT	98
5.4.8.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	99
5.4.9	Schyłkowa niewydolność nerek.....	101
5.4.9.1	Analiza w populacji ITT	101
5.4.9.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	102
5.4.10	Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon	103
5.4.11	Progresja choroby nerek lub zgon	104
5.4.12	Zmiana wartości eGFR.....	104
5.4.12.1	Analiza w populacji ITT.....	104
5.4.12.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR.....	107

5.4.13	Albuminuria	115
5.4.13.1	Nasilenie albuminurii (uACR)	115
5.4.13.1.1	Analiza w populacji ITT.....	115
5.4.13.1.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	116
5.4.13.2	118
5.4.14	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE).....	118
5.4.15	Dna moczanowa.....	119
5.4.16	Nowe rozpoznanie cukrzycy.....	120
5.4.17	Stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c)	121
5.4.18	Rozpoczęcie leczenia diuretykiem pętlowym	122
5.4.19	122
5.5	Bezpieczeństwo	123
5.5.1	Wybrane SAE, AESI i inne AE predefiniowane w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa	126
5.5.1.1	Analiza w populacji ITT	126
5.5.1.2	Analiza w podgrupach i podkategoriach	127
5.5.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	130
5.5.3	Hospitalizacje wg przyczyn skategoryzowanych wg MedDRA SOC.....	132
5.5.4	Przerwanie leczenia w badaniu	134
5.5.5	Parametry fizyczne bezpieczeństwa	138
5.5.5.1	Analiza w populacji ITT	138
5.5.5.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	139
5.5.6	Parametry laboratoryjne bezpieczeństwa	141
5.5.6.1	Podwyższona aktywność transaminaz wątrobowych	141
5.5.6.2	Średnie wartości parametrów laboratoryjnych	142
5.5.7	Początkowy spadek wartości eGFR po rozpoczęciu leczenia.....	143
5.5.7.1	Analiza w populacji ITT	143
5.5.7.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	145
6	Empagliflozyna <i>versus</i> placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające zastępcze punkty końcowe w krótszym okresie obserwacji (badanie EMPA-REG RENAL)	148
6.1	Opis metodyki włączonych badań	148
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	152
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	152

6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	154
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	156
6.4	Skuteczność kliniczna.....	158
6.4.1	Zmiana wartości eGFR.....	158
6.4.2	Zmiana kategorii albuminurii.....	158
6.4.3	Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy.....	160
6.4.4	Inne punkty końcowe skuteczności ocenione w badaniu.....	160
6.5	Bezpieczeństwo	163
6.5.1	Zdarzenia niepożądane	163
6.5.2	Parametry laboratoryjne	165
7	Uzupełniające dane dla pacjentów z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m ² i uACR od 30 do <200 mg/g	168
7.1	[REDACTED]	[REDACTED]
7.2	Podgrupa z programu badań w populacji z niewydolnością serca (program kliniczny EMPEROR)	174
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	184
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	190
10	Badania w toku	196
11	Wyniki	199
12	Dyskusja	214
13	Ograniczenia	221
14	Wnioski końcowe	228
15	Załączniki.....	230
15.1	Skale wykorzystane w analizie własnej.....	230
15.1.1	Narzędzie <i>Cochrane Risk of Bias 2</i> (ROB2)	230
15.1.2	Skala Jadad.....	235
15.1.3	Skala AMSTAR 2	235
15.2	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	242
15.3	Publikacje włączone do przeglądu badań wtórnych.....	242
15.4	Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia.....	244

15.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	252
15.6	Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.....	253
15.7	Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	255
15.8	Publikacje uwzględnione jako dane uzupełniające dla podgrupy z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m ² i uACR od 30 do <200 mg/g.....	265
15.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do analizy.....	265
15.9.1	Badanie EMPA-KIDNEY.....	265
15.9.2	Badanie EMPA-REG RENAL	275
15.10	Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> (RoB2) – dane szczegółowe.....	281
15.10.1	Badanie EMPA-KIDNEY.....	281
15.10.2	Badanie EMPA-REG RENAL	292
15.11	Skale wykorzystane w badaniach włączonych do analizy	294
15.11.1	Skala EQ-VAS (<i>EuroQol – Visual Analogue Scale</i>)	294
	Wkład autorów w opracowanie analizy klinicznej	295
	Spis Tabel	296
	Spis Wykresów	303
	Piśmiennictwo	306

Wykaz skrótów

ACE	Enzym konwertaza angiotensyny (z ang. <i>Angiotensyn-Converting Enzyme</i>)
ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensyn-Converting Enzyme inhibitors</i>)
ACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AMSTAR	<i>Assessing the methodological quality of systematic reviews</i>
ANCOVA	Analiza kowariancji (z ang. <i>Analysis Of Covariance</i>), procedura statystyczna będąca zastosowaniem analizy wariancji w szczególnej sytuacji, kiedy na zmienną zależną wpływają nie tylko interesujące nas zmienne, ale także inne, nieinteresujące nas zmienne, których wpływu na zmienną zależną nie chcemy badać
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
ARNI	Antagoniści receptora typu I dla angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors</i>)
ARO	Aktywność reninowa osocza
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
bd.	Brak danych
BMI	Indeks masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (z ang. <i>B-type Natriuretic Peptide</i>)
BUN	Stężenie azotu mocznikowego we krwi (z ang. <i>blood urea nitrogen</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CKD	Przewlekła choroba nerek (z ang. <i>Chronic Kidney Disease</i>)
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
COVID-19	Ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CRP	Białko C-reaktywne, marker stanu zapalnego (z ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
CTK	Ciśnienie tętnicze krwi
CTR	<i>Clinical Trial Report</i>
CV	Sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Cardiovascular</i>)
DBP	Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (z ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>)
DPP-4	Enzym dipeptydylopeptydaza 4 (z ang. <i>Dipeptidyl Peptidase 4</i>)

EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
eGFR	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków; europejska instytucja do koordynacji oceny i nadzoru produktów leczniczych (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMPA	Empagliflozyna
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FSGS	Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (z ang. <i>Focal Segmental Glomerulosclerosis</i>)
GFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GGN	Górna Granica Normy
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (z ang. <i>Glucagon-Like Peptide 1</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości (z ang. <i>High-Density Lipoprotein</i>)
HF	Przewlekła niewydolność serca (z ang. <i>Heart Failure</i>)
HHF	Hospitalizacja z powodu HF
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości (z ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i>)
LOCF	Metoda imputacji brakujących danych (z ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
MACE	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (z ang. <i>MAjor Cardiovascular Event</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDI	Wielokrotne podskórnych dawki (z ang. <i>Multiple Daily Injection</i>)
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MMRM	Modele mieszane dla pomiarów powtarzanych (z ang. <i>Mixed Model Repeated Measures</i>)
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy

NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PASS	badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (z ang. <i>post-authorization safety study</i>)
PChN	Przewlekła choroba nerek
per	Percentyl
PICOS	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PN	Prawie nie
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSUSA	ocena okresowych raportów o bezpieczeństwie (z ang. <i>periodic safety update report single assessment procedures</i>)
PT	Prawie tak
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RAS	Układ renina-angiotensyna (z ang. <i>Renin-Angiotensin System</i>)
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RMD	Względna średnia różnica, średnia różnica procentowa (z ang. <i>Relative Mean Difference</i>)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (z ang. <i>risk management plan</i>)
ROB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SBP	Skurczowe ciśnienie tętnicze (z ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SLGT2	Kotransporter sodowo-glukozowy 2 (z ang. <i>Sodium-Glucose Cotransporter 2</i>)
SLGT2i	Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (z ang. <i>Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors</i>)

SNN	Schyłkowa Niewydolność Nerek
SoC	Leczenie standardowe (z ang. <i>Standard of Care</i>)
suPAR	Biomarker, rozpuszczalny receptor aktywatora plazminogenu urokinazy (z ang. <i>soluble urokinase plasminogen activator receptor</i>)
TC	Stężenie całkowitego cholesterolu (z nag. <i>Total Cholesterol</i>)
TG	Trójglicerydy (z nag. <i>Triglyceride</i>)
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
uACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (z ang. <i>Urine Albumin-Creatinine Ratio</i>)
UKKA	<i>UK Kidney Association Clinical Practice Guideline</i>
uPCR	Wskaźnik białko/kreatynina w moczu (z ang. <i>Urine Protein-Creatinine Ratio</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZLC	Zlecenie
ZUM	Zakażenie układu moczowego
SMD	Średnia standaryzowana różnica (z ang. <i>Standardized Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

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

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

Modyfikacja aktualnego wskazania refundacyjnego dla leku Jardiance w leczeniu PChN, poprzez zamianę go na wyżej przytoczone wskazanie wnioskowane, pozwoli na objęcie refundacją dwóch dodatkowych, następujących grup pacjentów z rozpoznaniem PChN:

- z eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, stosujących leczenie oparte na lekach z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB) co najmniej 4 tygodnie

lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii;

- z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na lekach z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB) co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Z uwagi na charakter obecnych ograniczeń w refundacji empagliflozyny w PChN, odnoszących się do wartości eGFR i nasilenia albuminurii lub białkomoczu, istotą aktualnego problemu decyzyjnego, szczegółowo przedstawionego w odrębnym dokumencie (*APD Jardiance 2024*), jest analiza efektywności klinicznej empagliflozyny w kontekście wyjściowych wartości eGFR i uACR.

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 żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane

Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3.

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz (1) eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub (2) eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem; stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. W przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości badań klinicznych przeprowadzonych w populacji spełniającej w/w kryteria, do przeglądu włączano badania przeprowadzone w szerszej populacji dorosłych chorych z PChN, wg dodatkowych, predefiniowanych kryteriów (pełne kryteria – patrz rozdział: Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych).
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** empagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (EMPA).
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** kontynuacja stosowanego dotychczas leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (SoC, ang. *Standard of Care*) +/- placebo.
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*)** – kluczowe: zdarzenia nerkowe, zdarzenia sercowo-naczyniowe, hospitalizacje, zgony; złożone punkty końcowe obejmujące wymienione zdarzenia kliniczne; zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek; jakość życia; bezpieczeństwo

(wszystkie oceniane punkty końcowe – patrz rozdział: Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych).

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania pierwotne, opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: (1) badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; (2) badania obserwacyjne (pro- lub retrospektywne, w tym badania oparte na rejestrach pacjentów) z obecnością właściwej grupy kontrolnej oraz bez grupy kontrolnej (oceniające co najmniej 20 pacjentów).

W wyszukiwaniu nie zastosowano ograniczeń czasowych.

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

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

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego, systematycznego wyszukiwania, odnaleziono 2 spełniające kryteria włączenia pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające efektywność kliniczną empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg dziennie u chorych z przewlekłą chorobą nerek, jako leczenie dodane do postępowania standardowego, w porównaniu z placebo, również stosowanym jako leczenie dodane do postępowania standardowego: EMPA-KIDNEY i EMPA-REG RENAL. Odnalezione badania

wykazywały znaczące zróżnicowanie pod względem szczegółowych kryteriów włączenia, okresów obserwacji i ocenianych punktów końcowych, w związku z czym nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy ich wyników. Ze względu na większą liczebność próby, dłuższy okres obserwacji i ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych za podstawę oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii empagliflozyną uznano badanie rejestracyjne EMPA-KIDNEY. Nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną wnioskowanej terapii u chorych z PChN.

W analizie klinicznej uwzględniono opublikowane przeglądy systematyczne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu. Odnaleziono 20 przeglądów systematycznych, uwzględniających wśród ocenianych interwencji leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg u chorych z PChN. Wśród uwzględnionych we włączonych przeglądach systematycznych publikacji źródłowych nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy potencjalnie spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej, która nie zostałaby odnaleziona i poddana systematycznej selekcji we własnym wyszukiwaniu systematycznym, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

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

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

Do badania kwalifikowano dorosłych chorych z PChN, w szerokim zakresie wartości eGFR i albuminurii (eGFR ≥ 20 i < 45 ml/min/1,73 m², niezależnie od nasilenia białkomoczu/albuminurii lub eGFR od ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m² przy uACR ≥ 200 mg/g lub uPCR ≥ 300 mg/g), przyjmujących standardowe leczenie ACEi/ARB w monoterapii lub z nietolerancją / brakiem wskazań do leczenia standardowego. Ponadto zaplanowano i opublikowano wyniki analiz skuteczności empagliflozyny w zależności od wyjściowych wartości eGFR i uACR (analizy w podgrupach).

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania EMPA-KIDNEY był złożony punkt końcowy, analizowany jako czas do wystąpienia

pierwszego zdarzenia: progresja choroby nerek (zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki], trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m², trwały spadek eGFR o ≥40% lub zgon z przyczyn nerkowych) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu oceniono także inne punkty końcowe istotne klinicznie (w tym śmiertelność całkowitą, hospitalizacje, schyłkową niewydolność nerek oraz jakość życia), zmiany wartości eGFR i uACR, bezpieczeństwo i parametry laboratoryjne.

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

Skuteczność kliniczna

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

pierwszorzędowego punktu końcowego istotną statystycznie wyższość empagliflozyny nad placebo stwierdzono w przypadku progresji choroby nerek: 384 (11,6%) vs 504 (15,2%), 6,09 vs 8,09 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81) w odróżnieniu od zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych: 59 (1,8%) vs 69 (2,1%), 0,91 vs 1,06 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,19) – w tej analizie wystąpiło jednak znacznie mniej zdarzeń niż w ocenie ryzyka progresji nerek.

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

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

wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do wszystkich składowych opisanego, złożonego punktu końcowego i istotny statystycznie na korzyść empagliflozyny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- **schyłkowej niewydolności nerek, tj. rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii lub przeszczepu nerki** (3,3% vs 4,8%; HR = 0,67 [95% CI: 0,52; 0,85] – zmniejszenie ryzyka o 33%);
- **trwałego spadku wartości eGFR do <10 ml/min/1,73 m²** (3,5% vs 5,1%; HR = 0,69 [05% CI: 0,54; 0,87] – zmniejszenie ryzyka o 31%);
- **trwałego spadku wartości eGFR o ≥40%** (10,9% vs 14,3%; HR = 0,70 [95% CI: 0,61; 0,81] – zmniejszenie ryzyka o 30%).

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

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

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

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

wartości eGFR w grupie pacjentów leczonych, w porównaniu do grupy kontrolnej. **Średnioroczny spadek eGFR** był istotnie mniejszy w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną, w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w przypadku uwzględnienia całego okresu obserwacji (**total slope**; -2,16 vs -2,92; MD = 0,75 [95% CI: 0,54; 0,96] ml/min/1,73 m²/rok; RMD = -26% [95% CI: -33%; -19%]), jak i w okresie wykluczającym początkowe 2 miesiące leczenia (**long-term slope**; -1,37 vs -2,75; MD = 1,37 (95% CI: 1,16; 1,59) ml/min/1,73 m²/rok; RMD = -50% [95% CI: -58%; -42%]). Oba opisane efekty spełniają kryterium różnicy istotnej klinicznie.

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

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

Pacjenci leczeni empagliflozyną, którzy wyjściowo nie przyjmowali **diuretyków pętlowych**, istotnie statystycznie później niż chorzy w grupie kontrolnej **rozpoczynali leczenie lekami z tej grupy**: 6,5% vs 8,8%; RR = 0,74 (95% CI: 0,60;

0,90) – zmniejszenie ryzyka o 26%; NNT = 44 (95% CI: 27; 122).

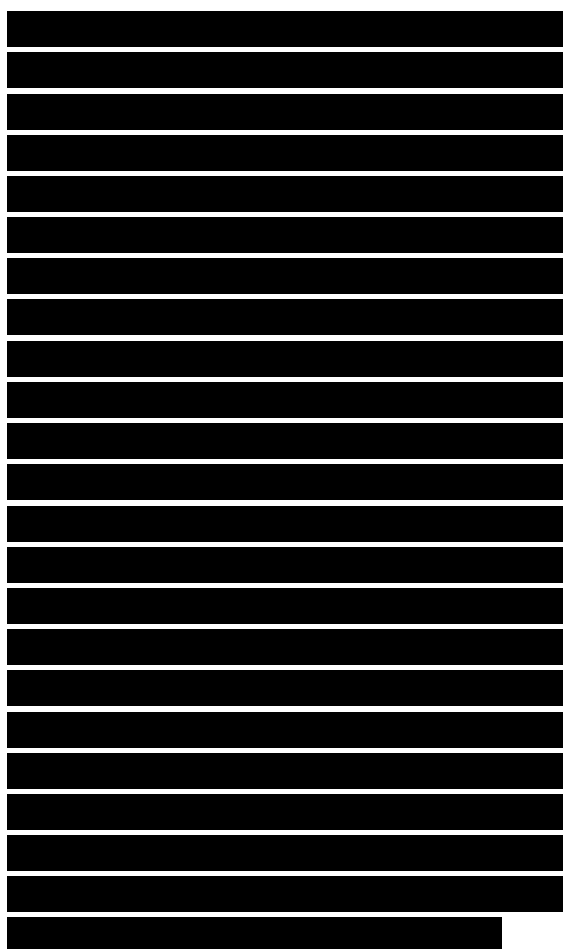
Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (4,0% vs 4,6%; HR = 0,84 [95% CI: 0,67; 1,07]) i każdej ze składowych tego złożonego punktu końcowego; **zgonu bez względu na przyczynę** (4,5% vs 5,1%; HR = 0,87 [95% CI: 0,70; 1,08]), jak i według wyróżnionych przyczyn; **poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)**; 6,1% vs 6,4%; HR = 0,93 [95% CI: 0,76; 1,12]), epizodu **dnymoczanowej** (8,4% vs 9,6%; HR = 0,87 [95% CI: 0,74; 1,02]) ani **nowego rozpoznania cukrzycy** u pacjenta bez wyjściowo obecnej cukrzycy (2,9% vs 3,4%; HR = 0,82 [95% CI: 0,56; 1,19]).



Korzyści z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia PChN w populacji badania EMPA-KIDNEY były widoczne w zróżnicowanych podgrupach pacjentów – redukcja progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) została uzyskana u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy, u chorych obciążonych chorobą sercowo-naczyniową – i bez tego rozpoznania, niezależnie od wieku, płci, masy ciała, regionu [redacted]. Redukcja ryzyka zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego wystąpiła także niezależnie od wyjściowej wartości

eGFR (<30, ≥30 do <45 i ≥45 ml/min/1,73 m²). Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej wartości wskaźnika uACR wskazywała natomiast na możliwość uzyskiwania większej korzyści z leczenia empagliflozyną wśród chorych z bardziej nasiloną albuminurią (największa korzyść u chorych z uACR >300 mg/g, mniejsza – przy uACR w zakresie 30–300 mg/g), przy czym u chorych z uACR <30 mg/g liczba ocenianych zdarzeń w analizowanym okresie obserwacji była bardzo niewielka. Na nefroprotekcyjny wpływ stosowania empagliflozyny także u pacjentów z mniejszym wyjściowym nasileniem albuminurii wskazuje natomiast widoczne w każdej z analizowanych podgrup, także u chorych z uACR <30 mg/g, spowolnienie, w porównaniu z grupą kontrolną, tempa spadku wartości eGFR (które w przypadku krzywej *long-term slope*, nieuwzględniającej początkowego, odwracalnego spadku eGFR obserwowanego u chorych rozpoczynających leczenie inhibitorami SGLT2i, było także w każdej z podgrup wg uACR istotne klinicznie). Co więcej, u chorych z najmniej nasiloną albuminurią, u których bazowy, oczekiwany spadek eGFR następuje najwolniej, leczenie empagliflozyną skutkowało największym względny (procentowy) osłabienie spadku eGFR, a efekt ten był szczególnie widoczny w analizie krzywych *chronic slope*. W celu pogłębienia wiedzy na temat efektywności ocenianej terapii w zależności od kluczowych czynników ryzyka progresji choroby nerek, tj. wielkości ubytku eGFR i nasilenia albuminurii, w analizie klinicznej przedstawiono [redacted]





Bezpieczeństwo

Predefiniowane zdarzenia oceny bezpieczeństwa (wybrane ciężkie zdarzenia niepożądane [SAE], zdarzenia podlegające specjalnemu monitorowaniu [AESI] i inne zdarzenia niepożądane [AE] związane z pytaniem badawczym) w większości występowały z porównywalną częstością w obu grupach badania EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo), w tym: ciężkie zakażenie dróg moczowych (1,6% w obu grupach), ciężkie zakażenie genitalne (0,03% w obu grupach), ciężka hiperkaliemia (2,8% vs 3,3%), ciężkie ostre uszkodzenie nerek (3,2% vs 4,1%), ciężkie odwodnienie (0,9% vs 0,7%), uszkodzenie wątroby (0,4% w obu grupach), złamanie kości (4,0% vs 3,7%), poważna hiperglikemia (2,3% w obu grupach) oraz objawowe odwodnienie

(2,5% vs 2,3%). Kwasica ketonowa wystąpiła u 6 pacjentów w grupie EMPA i u jednego chorego w grupie kontrolnej (0,20% vs 0,03%), a amputacja w obrębie kończyny dolnej – u 28 pacjentów w grupie EMPA i u 19 chorych w grupie kontrolnej (0,8% vs 0,6%). Żadna z wymienionych różnic nie była istotna statystycznie.

Co najmniej jedno **ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)** wystąpiło u 35,2% chorych w grupie EMPA i u 37,7% pacjentów w grupie kontrolnej; różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie: RR = 0,94 (95% CI: 0,88; 1,00); NNT = 41 (95% CI: 22; 832). W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA (zmniejszenie ryzyka) w odniesieniu do SAE sklasyfikowanych jako „zaburzenia naczyniowe” (1,4% vs 2,1%; RR = 0,69 [95% CI: 0,48; 1,00]; NNT = 158 [95% CI: 80; 21361]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,7% vs 9,2%; RR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]; NNT = 68 [95% CI: 36; 720]). W pozostałych kategoriach częstości SAEs były zbliżone w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

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

Do **przerwania leczenia** dochodziło istotnie rzadziej w grupie empagliflozyny niż w grupie

kontrolnej: 16,9% vs 19,4%; RR = 0,87 (95% CI: 0,79; 0,96); NNT = 40 (95% CI: 23; 154). Ciężkie zdarzenia niepożądane były (liczbowo) częściej przyczyną przerwania przyjmowania placebo niż empagliflozyny (EMPA vs placebo: 1,8% vs 2,3%; różnica NS), podobnie jak przyczyny określone jako „inne” (6,8% vs 8,11%; różnica NS) lub nieznanne (6,5% vs 7,7%; różnica NS). W grupie EMPA nieznacznie częściej (liczbowo) niż w grupie kontrolnej odnotowywano przerwanie leczenia z powodu nieciężkich AE (1,76% vs 1,27%; różnica NS). Istotnie częściej w grupie EMPA, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzano przerywanie leczenia z powodu nieciężkiego zakażenia lub zarażenia pasożytniczego: 0,6% vs 0,2%; RR = 2,72 (95% CI: 1,14; 6,45); NNH = 276 (95% CI: 151; 1626).

Średnia masa ciała pacjenta leczonego empagliflozyną była w okresie obserwacji istotnie statystycznie niższa niż pacjenta przyjmującego placebo (82,3 vs 83,2 kg; MD = 0,90 [95% CI: 0,62; 1,18] kg). Istotną statystycznie różnicę na korzyść empagliflozyny odnotowano również w przypadku porównania **średnich wartości wskaźnika BMI**: 29,1 vs 29,5 kg/m²; MD = -0,3 (95% CI: -0,4; -0,2) kg/m². Stosowanie empagliflozyny związane było także z istotnie niższym w grupie kontrolnej **średnim ciśnieniem tętniczym krwi w okresie obserwacji – skurczowym** (132,8 vs 135,3 mmHg; MD = -2,6 [95% CI: -3,3; -1,9] mmHg) i **rozkurczowym** (76,3 vs 76,8 mmHg; MD = -0,5 [95% CI: -0,9; -0,1]). Przeprowadzona dla masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi analiza w podgrupach wykazała, że korzystny wpływ leczenia empagliflozyną na wspomniane parametry jest obserwowany niezależnie od wyjściowej wartości eGFR i uACR.

Aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN w okresie obserwacji stwierdzono ogółem u 0,4% pacjentów w każdej z grup, a **aktywność ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN z jednoczesnym stężeniem bilirubiny $\geq 2 \times$**

GGN – u 0,1% pacjentów w każdej z grup. Wszystkie przypadki podwyższenia aktywności transaminaz wątrobowych do analizowanych poziomów w grupie EMPA zostały wykryte do 24 miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

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

W grupie leczonej empagliflozyną w badaniu EMPA-KIDNEY zaobserwowano, zgodnie z oczekiwaniami, **typowy dla początkowego okresu leczenia inhibitorami SGLT2 ostry spadek średniej wartości eGFR** w pierwszych dwóch miesiącach leczenia, istotnie statystycznie większy niż w grupie kontrolnej: MD = -2,12 (95% CI: -2,41; -1,83) ml/min/1,73 m²; RMD = 6% (95% CI: 5%; 6%). Po początkowym ostrym spadku średniej wartości eGFR u chorych leczonych empagliflozyną obserwowano spowolnienie spadku tego parametru i ostatecznie, w całym, 2-letnim (mediana) okresie obserwacji badania, średnioroczny spadek wartości eGFR był istotnie mniejszy w grupie EMPA niż u chorych przyjmujących placebo (co wykazano w analizie skuteczności klinicznej). Co więcej, zaplanowana w protokole

ocena zmian wartości eGFR po odstawieniu empagliflozyny w związku z zakończeniem udziału w badaniu (przeprowadzona w subpopulacji pacjentów leczonych w Wielkiej Brytanii) wykazała, że **w 4-tygodniowym okresie po przerwaniu leczenia zaobserwowano odwrócenie opisanego wyżej spadku eGFR związanego z rozpoczęciem leczenia inhibitorem SGLT2** – średnia wartość eGFR w tym okresie wyniosła 29,89 ml/min/1,73 m² w grupie EMPA i 27,98 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej; MD = 1,91 (95% CI: 1,26; 2,56) ml/min/1,73 m². Zarówno początkowy spadek wartości eGFR w grupie EMPA, jak i odwrócenie tego efektu po zakończeniu leczenia, obserwowano niezależnie od wyjściowych wartości eGFR i uACR.

EMPA vs placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające zastępcze punkty końcowe w krótszym okresie obserwacji (EMPA-REG RENAL)

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

Do badania włączano pacjentów dorosłych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 ze stężeniem hemoglobiny glikowanej od 7,0% do 10,0%. Kryterium włączenia stanowiło rozpoznanie przewlekłej choroby nerek potwierdzone przez

eGFR wynoszące od 15 do 90 ml/min/1,73 m² oszacowane wg wzoru MDRD, stopień pogorszenia czynności nerek został uwzględniony jako czynnik stratyfikacyjny. Stosowanie ocenianej interwencji (empagliflozyna 10 mg) dopuszczano jedynie u pacjentów z eGFR od ≥60 do <90 ml/min/1,73 m². W związku z tym ekstrahowano dane i wyniki jedynie dla podgrupy pacjentów z eGFR od ≥60 do <90 ml/min/1,73 m², dla porównania: empagliflozyna 10 mg vs grupa kontrolna (placebo).

Liczebność analizowanych grup wynosiła 98 osób w grupie interwencji oraz 95 osób w grupie kontrolnej. 60% chorych włączonych do badania stanowili mężczyźni, średnia wieku była równa 63,2 lata w grupie leczonej empagliflozyną i 62,6 lat w grupie placebo. Wszyscy pacjenci mieli zdiagnozowaną cukrzycę typu 2 i stosowali standardowe leczenie przeciw cukrzycowe. Ponadto, ponad 87% pacjentów przyjmowało leki hipotensyjne, najczęściej ACEi lub ARB (77%). Średnie wartości eGFR wynosiły 70,8 ml/min/1,73 m² w interwencji oraz 71,8 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej.

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

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

Badanie charakteryzowało się wysoką jakością – ocena narzędziem zalecanym przez *Cochrane Collaboration* wykazała niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z domen, badanie

uzyskało także maksymalny wynik w skali Jadad (5/5).

Skuteczność kliniczna

Spadek eGFR względem wartości wyjściowej występujący podczas badania wynosił średnio 2,04 ml/min/1,73 m² w grupie EMPA oraz średnio 0,71 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie: MD = -1,33 (95% CI: -4,10; 1,44). Zaobserwowany spadek przesączania kłębuszkowego w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną był odwracalny. Ostatni pomiar wykonany podczas 3-tygodniowego okresu *follow-up* następującego po zakończeniu leczenia wskazywał na powrót eGFR do wartości wyjściowej.

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

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

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

Ponadto odnotowano istotnie lepszą kontrolę glikemii, większy spadek masy ciała oraz lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego podczas stosowania ocenianej interwencji (empagliflozyną) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Bezpieczeństwo

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

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

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

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

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Populację programu EMPEROR stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV), z LVEF ≤40% w badaniu EMPEROR-Reduced lub LVEF >40% w badaniu EMPEROR-Preserved, z podwyższonym stężeniem NT-proBNP. Do obu badań włączano pacjentów z wyjściową wartością eGFR (wg wzoru CKD-EPI) <20 ml/min/1,73 m², nie poddawanych dializoterapii, nie określono natomiast

żadnych kryteriów włączenia lub wykluczenia odnoszących się do wyjściowego nasilenia albuminurii. Pacjenci kontynuowali stosowane wyjściowo, stabilne, optymalne leczenie standardowe niewydolności serca i chorób współistniejących, zgodne z najnowszymi lokalnymi zaleceniami. Analizę *Butler 2023* przeprowadzono w łącznej populacji badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (N = 9714 na 9718 poddanych randomizacji). Pacjentów przydzielono do grup empagliflozyny 10 mg i placebo. Mediana okresu obserwacji wyniosła 16 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved.

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

W analizowanej podgrupie pacjentów dodanie empagliflozyny do terapii standardowej związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem, o 52% względem placebo, ryzyka **progresji choroby nerek**, zdefiniowanej jako trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$, schyłkowa niewydolność nerek (przewlekła dializoterapia lub przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do < 15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową

wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub trwały spadek eGFR do < 10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) lub zgon z przyczyn nerkowych: HR = 0,48 (95% CI: 0,24; 0,97). Istotnej statystycznie redukcji w grupie EMPA uległo także ryzyko **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (o 37%; HR = 0,63 [95% CI: 0,52; 0,76]); **hospitalizacji z powodu niewydolności serca** (pierwszej i kolejnej oraz pierwszej, odpowiednio o 30% i 41%; HR = 0,70 [95% CI: 0,54; 0,90] i 0,59 [95% CI: 0,47; 0,74]) oraz **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (o 30%; HR = 0,70 [95% CI: 0,54; 0,91]). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnego wpływu ocenianej terapii na ryzyko **zgonu, bez względu na przyczynę**: HR = 0,88 (95% CI: 0,72; 1,09).

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

0,94 (95% CI: 0,31; 1,56) oraz 1,55 (95% CI: 1,00; 2,09) ml/min/1,73 m²/rok w podgrupie badania EMPEROR-Preserved. Różnice analizowane w całym okresie leczenia (*total slope*) były mniejsze i nie spełniły kryterium istotności statystycznej.

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

zdarzenia niepożądanego w całej analizowanej populacji – w związku z możliwym ograniczeniem mocy statystycznej wykrycia różnicy, ryzyko zakażenia dróg moczowych należy uznać za podwyższone także w analizowanej podgrupie.

Wnioski

Zgodnie z wynikami prezentowanej analizy klinicznej wnioskowane leczenie empagliflozyną, stosowaną raz dziennie w dawce 10 mg jako terapia dodana do leczenia standardowego, pozwala na uzyskanie istotnych korzyści klinicznych, w tym redukcji ryzyka progresji choroby nerek oraz złożonego punktu końcowego – progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek – zdefiniowanej jako rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego oraz hospitalizacji – bez względu na jej przyczynę. Dodanie empagliflozyny do leczenia standardowego skutkuje istotnym spowolnieniem spadku eGFR oraz [REDACTED]. Istotne korzyści kliniczne są uzyskiwane u pacjentów z i bez współistniejącej cukrzycy typu 2, w podgrupach różniących się wyjściowym ubytkiem eGFR i nasileniem albuminurii.

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

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

Wyniki uzyskane w badaniu EMPA-KIDNEY, jak również wyniki odnotowane w dużych liczebnie podgrupach badań [REDACTED], EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, stanowią mocne potwierdzenie zasadności refundacji terapii inhibitorem SGLT2 u chorych z PChN, w szerokim zakresie ubytku eGFR, a w przypadku eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² – z albuminurią od ≥ 30 mg/g lub równoważnym białkomoczem. Wyniki kompleksowych analiz w podgrupach pacjentów wyróżnionych w populacji badania EMPA-KIDNEY na podstawie wyjściowych wartości eGFR i uACR pozwala na wnioskowanie o efektywności ocenianej terapii także u tych pacjentów, u których, pomimo znacznego ubytku eGFR nie doszło jeszcze do rozwoju albuminurii, jak również u chorych z albuminurią współistniejącą z niewielkim ubytkiem eGFR – w grupie pacjentów z PChN, którzy w Polsce są obecnie pozbawieni dostępu do refundowanej terapii inhibitorami SGLT2.

Ze względu na znane, wysokie koszty leczenia nerkozastępczego dla płatnika publicznego, zasadne jest oczekiwanie, że obserwowane rezultaty leczenia empagliflozyną będą miały istotne, korzystne implikacje ekonomiczne – co znajduje potwierdzenie m.in. w wykazanym w analizie, istotnym zmniejszeniu częstości hospitalizacji oraz schyłkowej niewydolności nerek, zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienie nerki. Przedstawione dowody naukowe efektywności klinicznej empagliflozyny w szerokiej populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek, jak również zatwierdzenie szerokich wskazań rejestracyjnych dla inhibitorów SGLT2 w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów przez Europejską Agencję Leków, wskazuje na zasadność wczesnego rozpoczynania terapii lekami z tej grupy u chorych z PChN. Odpowiednio wczesne rozpoczynanie terapii inhibitorem SGLT2 we wnioskowanym wskazaniu pozwoli na maksymalizację korzyści klinicznych i ekonomicznych uzyskiwanych w ramach ograniczonych środków finansowych wydatkowanych na refundację.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

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

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

Modyfikacja aktualnego wskazania refundacyjnego dla leku Jardiance w leczeniu PChN, poprzez zmianę go na wyżej przytoczone wskazanie wnioskowane, pozwoli na objęcie refundacją dwóch dodatkowych, następujących grup pacjentów z rozpoznaniem PChN:

- z eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, stosujących leczenie oparte na lekach z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB) co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii;
- z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na lekach z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB) co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Z uwagi na charakter obecnych ograniczeń w refundacji empagliflozyny w PChN, odnoszących się do wartości eGFR i nasilenia albuminurii lub białkomoczu, istotą aktualnego problemu decyzyjnego, szczegółowo przedstawionego w odrębnym dokumencie (*APD Jardiance 2024*), jest analiza efektywności klinicznej empagliflozyny w kontekście wyjściowych wartości eGFR i uACR.

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 6.3 (*Higgins 2022*).

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

and Transplant Association oraz National Kidney Foundation) oraz danych dostępnych w serwisie internetowym poświęconym badaniu EMPA-KIDNEY (<https://www.empakidney.org/>).

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. Deskrytory 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[nm] OR empagliflozin[all]
#2	chronic kidney disease[all] OR "renal insufficiency, chronic"[mh]
#3	#1 AND #2

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

Nr	Kwerendy
#1	'empagliflozin'/exp AND [embase]/lim
#2	(chronic AND kidney AND disease OR 'chronic kidney failure'/exp) AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2

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

Nr	Kwerendy
#1	empagliflozin
#2	chronic kidney disease OR [mh "renal insufficiency, chronic"]
#3	#1 AND #2

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14 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 (*APD Jardiance 2024*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego, odnoszącego się do efektywności klinicznej empagliflozyny w populacjach pacjentów poszerzających aktualną populację refundacyjną leku Jardiance w PChN, zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<p>Dorośli z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem[†], <p>stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.</p> <p>W przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości badań klinicznych przeprowadzonych w populacji spełniającej w/w kryteria, do przeglądu włączano badania przeprowadzone w szerszej populacji dorosłych chorych z PChN[^], o ile:</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu przeprowadzono analizę w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wyjściowe wartości eGFR lub albuminurię (uACR) / białkomocz; lub populacja badania spełniała jedno z kryteriów definiujących ocenianą populację (tj. włączano pacjentów z eGFR od 20 do <45 ml/min/1,73 m² lub z eGFR od 60 do <90 ml/min/1,73 m² lub z uACR <30 mg/g lub z uACR >30 mg/g). 	<ul style="list-style-type: none"> wiek <18 r.ż. brak wymogu rozpoznania PChN w kryteriach włączenia do badania obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jardiance pacjenci, u których już rozpoczęto leczenie nerkozastępcze z powodu schyłkowej niewydolności nerek (przewlekłe dializowani lub po przeszczepie nerki)
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<p>Empagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane[‡] (EMPA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna w innej dawce niż 10 mg dziennie brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie empagliflozyny stosowanie leków/terapii eksperymentalnych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Kontynuacja stosowanego dotychczas leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>) +/- placebo 	<ul style="list-style-type: none"> brak kontynuacji SoC/istotna zmiana w zakresie SoC lek z grupy inhibitorów SGLT2 lub SGLT1/2 w ramach SoC aktywny komparator inny niż SoC (w tym inny lek z grupy SGLT2i) stosowanie leków/terapii eksperymentalnych
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia nerkowe: progresja choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki, spadek eGFR względem wartości wyjściowej o $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 57\%$ (podwojenie stężenia kreatyniny), spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek (< 10, < 15 ml/min/1,73 m²), zgon z przyczyn nerkowych zdarzenia sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE, 3P-MACE), hospitalizacja z powodu niewydolności serca hospitalizacje, bez względu na przyczynę zgony, bez względu na przyczynę złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe, hospitalizacje lub zgony zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek: wartości końcowe lub zmiany wartości eGFR, wartości końcowe lub zmiany nasilenia albuminurii (uACR) lub progresja albuminurii do wyższej kategorii wg KDIGO, wartości końcowe lub zmiany nasilenia białkomoczu (uPCR), wartości końcowe lub zmiany stężenia kreatyniny w surowicy dna moczanowa nowe rozpoznanie cukrzycy wartości końcowe lub zmiany stężenia HbA1c lub glukozy konieczność stosowania innych leków, terapii jakość życia <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) przerwanie leczenia hospitalizacje związane ze zdarzeniami niepożądanymi wartości końcowe lub zmiany w zakresie ocenianych w praktyce klinicznej parametrów klinicznych lub laboratoryjnych: masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, aktywność transaminaz wątrobowych, potas, sód, wapń, magnez, fosforany, hematokryt, hemoglobina, kwas moczowy, lipidogram, inne raportowane ostry spadek eGFR w początkowym okresie leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka lub farmakodynamika leku parametry laboratoryjne oceniane w celach eksploracyjnych (nieoznaczane w praktyce klinicznej) jakość życia (QoL), oceniana narzędziami przeznaczonymi do oceny wpływu określonych chorób/stanów klinicznych na QoL, innych niż choroby nerek (np. kardiomiopatii, cukrzycy, nowotworów)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Badania pierwotne, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> o badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne) 	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>), opisy lub serie przypadków; badania

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>o badania obserwacyjne (pro- lub retrospektywne, w tym badania oparte na rejestrach pacjentów) z obecnością grupy kontrolnej (w której stosowano SoC); oraz bez grupy kontrolnej (oceniające co najmniej 20 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Materiały niepublikowane udostępnione przez Wnioskodawcę oraz doniesienia konferencyjne lub listy do redakcji, prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki opublikowanych w postaci co najmniej jednego artykułu pełnotekstowego badań pierwotnych, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy 	<p>prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z niewłaściwą grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej • analizy ekonomiczne, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia • doniesienia konferencyjne lub listy do redakcji z badań nieopublikowanych, (nieposiadających pełnotekstowej publikacji), preprinty

† albuminuria wyrażona stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 30 mg/g lub równoważny białkomocz (patrz: *APD Jardiance 2024*);

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

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

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

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

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

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

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

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

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

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

2.5 Analiza statystyczna

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

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

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

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 14 sierpnia 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 331 w Pubmed, 1581 w Embase i 212 w Cochrane Library (łącznie 2124, w tym 391 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 1053 opracowania wtórne, spośród których 87 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej. Poszukiwano opublikowanych przeglądów systematycznych oceniających empagliflozynę w dawce 10 mg dziennie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Dopuszczano także opracowania, w których analizowana populacja stanowiła zawężenie populacji docelowej np. pacjenci z cukrzycową chorobą nerek lub chorzy z PChN oraz z rozpoznaną niewydolnością serca.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych celowanych na ocenianą interwencję (empagliflozyna 10 mg). We wszystkich uwzględnionych opracowaniach analizowaną interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2 ogółem lub kilka grup leków o różnych mechanizmach działania, uwzględniające empagliflozynę 10 mg. Ostatecznie w analizie uwzględniono 20 przeglądów systematycznych: *Ameri 2022, Berezin 2024, Chen 2023, Garcia Sanchez 2022, Ghosal 2023, Hasan 2024, Kani 2024, Lin 2022, Madonna 2024, Natale 2024, Qu 2021, Rasaei 2023, Shiau 2024, Theodorakopoulou 2024, Wang 2024a, Wang 2024b, Yip 2022, Zhang 2024a, Zhang 2024b, Zhou 2024*. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Ze względu na pewne różnice odnośnie dat wyszukiwania i przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia (oceniana populacja, uwzględnione w analizie punkty końcowe), występowały różnice odnośnie zakresu badań pierwotnych włączonych do analizowanych przeglądów systematycznych. Przeglądy *Ameri 2022, Berezin 2024, Chen 2023, Garcia Sanchez 2022, Lin 2022, Natale 2024, Qu 2021, Rasaei 2023, Shiau 2024, Theodorakopoulou 2024, Zhang 2024b* i *Zhou 2024* były celowane na populację chorych na przewlekłą chorobę nerek. W przeglądzie *Ghosal 2023* skupiano się na populacji chorych z cukrzycą typu 2, wyodrębniając dane dla podgrupy chorych ze współistniejącą PChN. W pozostałych opracowaniach (*Hasan 2024, Kani 2024, Madonna 2024, Wang 2024a, Yip 2022, Wang 2024b, Zhang 2024a*) uwzględniano szerokie populacje, obejmujące nie tylko chorych z przewlekłą chorobą nerek, ale także m.in. pacjentów z cukrzycą typu 2 lub niewydolnością serca.

W poszczególnych przeglądarkach uwzględniono następujące badania, pozwalające na ocenę efektów stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg u pacjentów z PChN:

- badanie EMPA-KIDNEY (*Chen 2023, Berezin 2024, Ghosal 2023, Hasan 2024, Kani 2024, Madonna 2024, Natale 2024, Shiau 2024, Theodorakopoulou 2024, Wang 2024a, Wang 2024b, Zhou 2024*) – próba kliniczna z randomizacją włączona do analizy własnej, opisana szczegółowo w kolejnych rozdziałach;
- badanie EMPEROR-Reduced (*Ameri 2022, Chen 2023, Natale 2024, Rasaei 2023, Shiau 2024, Theodorakopoulou 2024, Wang 2024a, Zhou 2024*) – badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej z powodu nieodpowiedniej populacji: jest to próba przeprowadzona w populacji pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania (w wymienionych przeglądarkach uwzględniano podgrupę chorych z PChN, wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania);
- badanie EMPEROR-Preserved (*Chen 2023, Natale 2024, Theodorakopoulou 2024, Zhou 2024*) – badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej z powodu nieodpowiedniej populacji: jest to próba przeprowadzona w populacji pacjentów z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40%. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania (w wymienionych przeglądarkach uwzględniano podgrupę chorych z PChN, wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania);
- badanie EMPA-REG RENAL (*Garcia Sanchez 2022, Lin 2022, Yip 2022, Zhang 2024a, Zhang 2024b*) – próba włączona do analizy własnej, opisana szczegółowo w kolejnych rozdziałach;
- badanie EMPA-REG OUTCOME (*Lin 2022, Qu 2021, Zhang 2024b*) – badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej z powodu nieodpowiedniej populacji: jest to próba przeprowadzona w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania (w wymienionych przeglądarkach uwzględniano podgrupę chorych z PChN, wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania);
- badanie EMPULSE (*Shiau 2024*) – badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej z powodu nieodpowiedniej populacji: jest to próba przeprowadzona w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania (w wymienionych przeglądarkach uwzględniano podgrupę chorych z PChN, wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania);
- Badanie *EMPRA* (*Natale 2024*) – badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej z powodu nieodpowiedniej populacji: do badania kwalifikowano pacjentów z wartością eGFR

w zakresie od 15 do 59 ml/min/1,73 m² i albuminurią (uACR >30 mg/g) – jest to więc podgrupa pacjentów rozłączna z poszukiwaną w przeglądzie własnym (pacjenci już uprawnieni do refundacji leku Jardiance lub niekwalifikowani do takiego leczenia ze względu na eGFR <20 ml/min/1,73 m²). Włączone opracowania wtórne potwierdziły zatem trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w przeglądzie własnym.

Należy zaznaczyć, że spośród wymienionych powyżej przeglądów systematycznych, jedynie w publikacjach *Lin 2022* i *Zhang 2024b* zaprezentowano szczegółowo wyniki istotne z perspektywy analizowanego problemu decyzyjnego. W pozostałych opracowaniach dostępne były tylko szątkowe dane odnoszące się do stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg w populacji pacjentów z PChN – były to dane źródłowe pochodzące z badań pierwotnych uwzględnionych w analizie własnej i opisane szczegółowo w kolejnych rozdziałach lub wyniki prób niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Z tego względu, szczegółową ekstrakcję danych i ocenę jakości w skali AMSTAR 2 przeprowadzono jedynie dla przeglądów *Lin 2022* i *Zhang 2024b*. Wyniki oceny kluczowych domen dla przeglądów systematycznych z metaanalizą przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę analizowanych przeglądów przedstawiono w załączniku.

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

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Lin 2022</i>	+	+/-	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Zhang 2024b</i>	+	+/-	+	+	+	-	+	Niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w przeglądzie systematycznym *Lin 2022* otrzymał on krytycznie niską ocenę wiarygodności. Z kolei, w przeglądzie *Zhang 2024b* stwierdzono jedno krytyczne ograniczenie, wobec czego wspomnianą pracę sklasyfikowano jako przegląd o niskiej wiarygodności.

Celem przeglądu z metaanalizą siecią *Lin 2022* było porównanie nefroprotekcijnego działania oraz bezpieczeństwa poszczególnych inhibitorów SGLT2 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2. Do przeglądu włączano badania RCT, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2 w porównaniu do odpowiednich komparatorów: innych leków o tym samym mechanizmie działania, placebo lub leczenia standardowego, stosowanego u pacjentów z PChN z rozpoznaną

cukrzycą typu 2. W celu oceny wpływu różnic w dawkowaniu leków na zachowanie czynności nerek, pacjentów leczonych odmiennymi dawkami poszczególnych leków analizowano w odrębnych grupach. Do analizowanych punktów końcowych należały zmiana wartości eGFR, zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (uACR), częstość występowania zakażeń układu moczowego, ryzyko zakończenia leczenia, ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. Ogółem do przeglądu włączono 15 badań RCT oceniających różne terapie inhibitorami SGLT2, w tym dwa badania, w których oceniane interwencje stanowiły empagliflozyna w dawce 10 mg lub 25 mg, w porównaniu z placebo, stosowane jako leczenie dodane do standardowego leczenia: EMPA-REG RENAL i EMPA-REG OUTCOME. Jak zaznaczono wyżej, badanie EMPA-REG RENAL włączono do analizy własnej. Badanie EMPA-REG OUTCOME nie spełniało kryteriów włączenia – populację badania stanowili pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia. Jako podgrupa z PChN w tym badaniu zostali wyróżnieni pacjenci z obniżeniem eGFR <60 ml/min. W przeprowadzonej metaanalizie zaobserwowano spadek eGFR przy porównaniu wszystkich ocenianych interwencji z kontrolą w czasie obserwacji pacjentów w badaniach (okres obserwacji wynosił od 1 do 104 tygodni dla włączonych badań). Jest to zgodne z danymi klinicznymi wskazującymi na przejściowy spadek eGFR występujący na początkowym etapie leczenia inhibitorami SGLT2, po którym następuje wzrost do poziomu wyjściowego lub wyższego. Zaobserwowano także, że inhibitory SGLT2 zmniejszały nasilenie albuminurii, a spadek uACR był większy w podgrupach z wyjściowo umiarkowaną lub znacznie podwyższoną albuminurią. Pomimo iż, z uwagi na mechanizm działania, inhibitory SGLT2 mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem bakteryjnych i grzybiczych zakażeń układu moczowego, w większości badań nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania ZUM w porównaniu z placebo. Dla empagliflozyny 10 mg w większości odnotowano wyniki zgodne z analizami dla pozostałych terapii inhibitorami SGLT2, różnice w większości nie były istotne statystycznie. Zaobserwowano natomiast istotnie niższe ryzyko występowania AEs w porównaniu do placebo.

Przegląd z metaanalizą sieciową *Zhang 2024b* miał na celu ocenę wpływu inhibitorów SGLT2 na stężenie kwasu moczowego w surowicy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz porównanie efektów stosowania poszczególnych leków i ich dawek. Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, do przeglądu włączano badania RCT oceniające inhibitory SGLT2 stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi terapiami przeciwcukrzycowymi w porównaniu do leczenia standardowego (z lub bez placebo), w których dostępne były dane dla poszukiwanego punktu końcowego. Poszukiwano prób przeprowadzonych w populacji dorosłych osób z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (niedializowani lub

otrzymujący leczenie nerkozastępcze: dializa otrzewnowa, hemodializa, biorcy przeszczepu nerki). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, autorzy przeglądu włączyli 9 badań RCT oceniających sześć różnych inhibitorów SGLT2, w tym dwa badania, w których ocenianą interwencję stanowiła empagliflozyna: EMPA-REG RENAL (badanie uwzględnione w analizie własnej) i EMPA-REG OUTCOME (próba nie spełniająca kryteriów włączenia, ze względu na nieodpowiednią populację – rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania). W obu badaniach uwzględniono dwa schematy dawkowania empagliflozyny: 10 mg dziennie oraz 25 mg dziennie, jednak informacje dla pacjentów leczonych odmiennymi dawkami prezentowano i analizowano w odrębnych grupach, umożliwiając ekstrakowanie danych wyodrębnionych wyłącznie dla poszukiwanej interwencji, tj. empagliflozyny 10 mg. Wyniki przeprowadzonej przez autorów metaanalizy wskazywały na istotne zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy podczas terapii inhibitorem SGLT2 w porównaniu do leczenia standardowego + placebo, obserwowane w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej oceniano także zróżnicowanie efektów leczenia w zależności od rodzaju stosowanego inhibitora SGLT2 i jego dawkowania. Uzyskane wyniki wskazywały, że najwyższą skuteczność wykazują najprawdopodobniej, kolejno: dapagliflozyna 10 mg, dapagliflozyna 5 mg, ipragliflozyna 50 mg, tofogliflozyna 20 mg i empagliflozyna 10 mg. Ogółem, wg autorów meta-analizy, inhibitory SGLT2 stanowią obiecującą opcję leczenia przeciwcukrzycowego dla chorych z przewlekłą chorobą nerek i podwyższonym stężeniem kwasu moczowego. Ze względu na pewne ograniczenia dostępnych danych wskazane jest prowadzenie dalszych badań oceniających wpływ leczenia inhibitorami SGLT2 na stężenie kwasu moczowego u pacjentów z PChN dostarczających bardziej wiarygodne dane.

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

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie empagliflozyny w dawce 10 mg dziennie w leczeniu chorych z PChN.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Lin 2022</p> <p>Celem przeglądu jest porównanie działania nefroprotekcijnego i bezpieczeństwa poszczególnych inhibitorów SGLT2.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> EMBASE, Web of Science, Cochrane Library</p> <p>Podano słowa kluczowe.</p> <p>Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: przewlekła choroba nerek u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 Oceniana interwencja: inhibitory SGLT2 (empagliflozyna [10 mg, 25 mg], dapagliflozyna [5 mg, 10 mg], kanagliflozyna [100 mg, 300 mg], sotagliflozyna [200 mg, 400 mg], luseogliflozyna [2,5 mg], ipragliflozyna [50 mg], beksagliflozyna [20 mg], ertugliflozyna [5 mg, 15 mg]) Punkty końcowe: zmiana wartości eGFR, zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (uACR), częstość występowania zakażeń układu moczowego, ryzyko zakończenia leczenia, ryzyko występowania AEs ogółem, ryzyko występowania SAEs Rodzaj badań: RCT <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>15 badań RCT, w tym 2 badania, w którym oceniano empagliflozynę 10 mg (EMPA-REG RENAL, EMPA-REG OUT-COME)#</p>	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej:</p> <p><u>Empagliflozyna 10 mg vs kontrola</u></p> <p>EMPA 10 vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR: MD = -2,03 (95% CI: -5,51; 1,45) AEs: OR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,98) SAEs: OR = 0,53 (95% CI: 0,22; 1,30) <p>placebo vs EMPA 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> uACR: MD = 95,42 (95% CI: -97,55; 288,39) Zakażenie układu moczowego: OR = 0,85 (95% CI: 0,62; 1,16) Zakończenie leczenia: OR = 1,32 (95% CI: 0,43; 4,03) <p>Metaanalizy w parach:</p> <p><u>Empagliflozyna 10 mg vs kontrola</u></p> <p>EMPA 10 vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR: SD = -2,03 (95% CI: -4,32; 0,26), p = 0,08 uACR: SD = -95,42 (95% CI: -293,37; 102,53), p = 0,34 Zakażenie układu moczowego: OR = 1,44 (95% CI: 0,69; 2,95), p = 0,32 AEs: OR = 0,77 (95% CI: 0,24; 2,51), p = 0,67 SAEs: OR = 0,23 (95% CI: 0,03; 1,82), p = 0,16 Zakończenie leczenia: OR = 0,52 (95% CI: 0,04; 6,76), p = 0,62 	<p>Zastosowanie ocenianych terapii inhibitorami SGLT2 związane było ze spadkiem eGFR, w większości przypadków różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami oraz względem placebo były nieistotne statystycznie.</p> <p>Inhibitory SGLT2 istotnie zmniejszały albuminurię, a spadek uACR był większy w przypadku pacjentów z wyjściowo umiarkowane lub znacznie zwiększoną albuminurią.</p> <p>W przypadku większości ocenianych inhibitorów SGLT2 nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania zakażeń układu moczowego w porównaniu z grupą kontrolną.</p> <p>W opinii autorów potrzebne jest przeprowadzenie kolejnych badań RCT, na większą skalę w celu potwierdzenia nefroprotekcijnego wpływu inhibitorów SGLT2 oraz bezpieczeństwa stosowanego leczenia u pacjentów z PChN z rozpoznaną cukrzycą typu 2.</p>
<p>Zhang 2024b</p> <p>Celem przeglądu jest ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na</p>	<p><u>Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p> <p><u>Przeszukiwane bazy danych:</u> Embase, PubMed, Scopus, Web of Science (do 1 lipca 2023).</p>	<p>9 badań RCT, w tym 2 badania, w którym oceniano</p>	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej^:</p> <p><u>Empagliflozyna 10 mg vs placebo</u></p> <p>EMPA 10 vs placebo:</p>	<p>Inhibitory SGLT2 zmniejszają stężenie kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z PChN, jednak obserwuje się pewne różnice w</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>stężenie kwasu moczowego w surowicy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu.</p>	<p>Podano kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o ograniczeniach językowych.</p> <p>Dodatkowo ręcznie przeszukano listy referencji wcześniejszych przeglądów systematycznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (niedializowani lub otrzymujący leczenie nerkozastępcze: dializa otrzewnowa, hemodializa, biorcy przeszczepu nerki) Oceniana interwencja: inhibitor SGLT2 w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi terapiami przeciwcukrzycowymi Punkty końcowe: stężenie kwasu moczowego w surowicy, zdarzenia niepożądane Rodzaj badań: RCT <p><u>AMSTAR 2:</u> Niska wiarygodność</p>	empagliflozynę 10 mg (EMPA-REG RENAL, EMPA-REG OUTCOME)#	<ul style="list-style-type: none"> stężenie kwasu moczowego we krwi: SMD = -0,17 (95% CI: -1,25; 0,90) 	<p>wielkości efektu dla poszczególnych leków i ich dawek.</p> <p>Inhibitory SGLT2 stanowią obiecującą opcję terapeutyczną dla populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek i podwyższonym stężeniem kwasu moczowego.</p> <p>Ze względu na pewne ograniczenia badań uwzględnionych w niniejszej analizie, wskazane jest prowadzenie dalszych badań oceniających wpływ leczenia inhibitorami SGLT2 na stężenie kwasu moczowego u pacjentów z PChN dostarczających bardziej wiarygodne dane.</p>

w badaniach *EMPA-REG RENAL* i *EMPA-REG OUTCOME*, oceniano zarówno empagliflozynę w dawce 10 mg, jak i empagliflozynę w dawce 25 mg. Autorzy niniejszego przeglądu uwzględnili w analizach odrębne dane dla obu wymienionych dawek empagliflozyny, na potrzeby analizy własnej, z niniejszego przeglądu ekstrahowano wyłącznie dane dla poszukiwanej interwencji, tj. empagliflozyny 10 mg;

^ nie ekstrahowano danych odnośnie oceny bezpieczeństwa (AEs), ponieważ nie przeprowadzono odrębnej analizy dla poszukiwanej interwencji, tj. empagliflozyny w dawce 10 mg dziennie.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 14 sierpnia 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 2124 trafienie: 331 w Pubmed, 1581 w Embase i 212 w Cochrane Library. Wśród nich zidentyfikowano 391 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 1733 pozycje, spośród których 1660 rekordów wykluczono na tym etapie – 47 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 195 nie odnosiło się do artykułów pełnotekstowych, a 1053 prezentowały opracowania wtórne lub pogładowe. W 175 przypadkach rekordy dotyczyły badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodycy, 26 oceniało niewłaściwą interwencję, a 164 dotyczyło badań przeprowadzonych w populacjach pacjentów innych, niż poszukiwana.

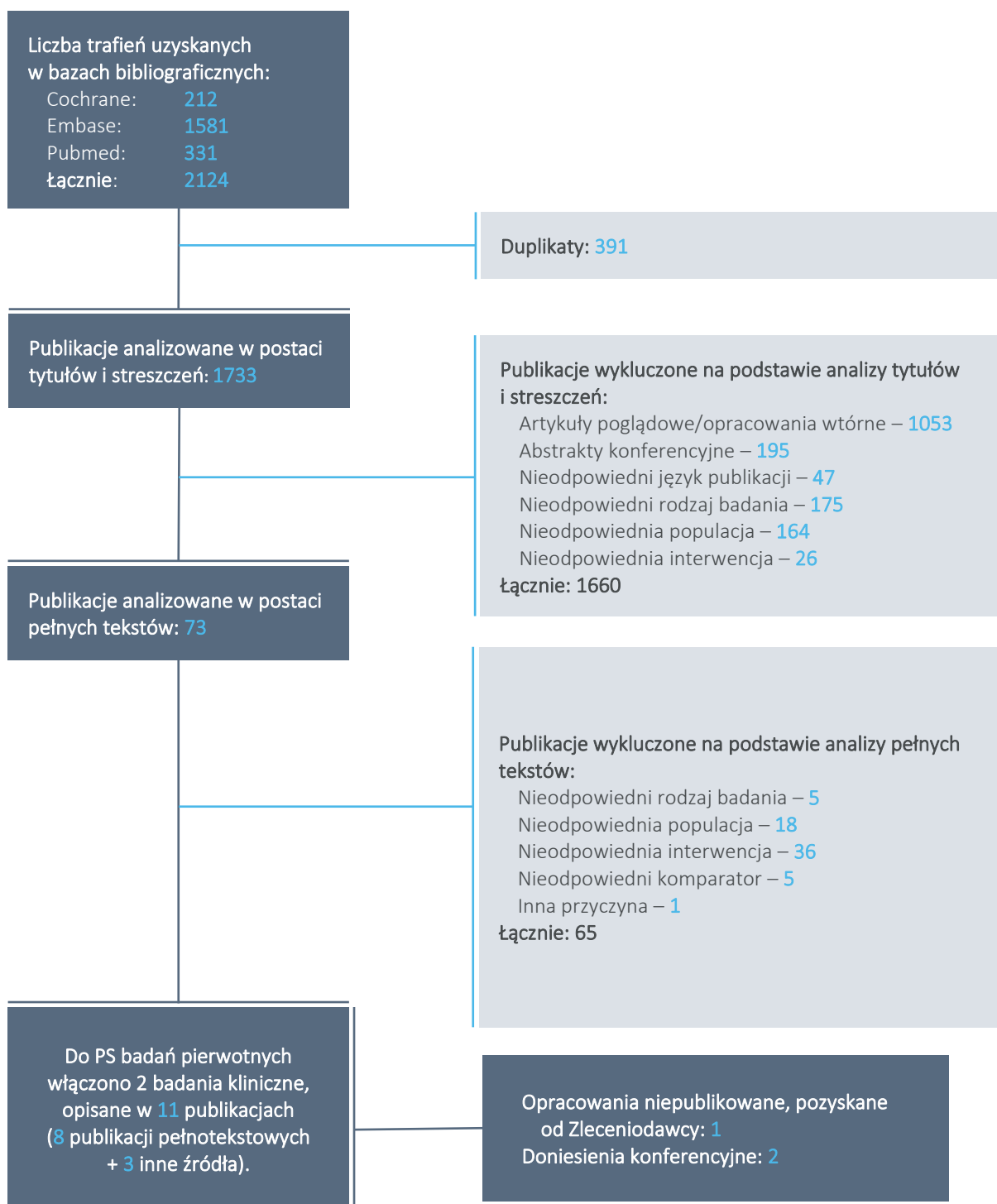
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 73 publikacje, spośród których 65 nie spełniło przyjętych kryteriów włączenia. Wśród wykluczonych publikacji, 5 przedstawiało badania o nieodpowiedniej metodycy, w 18 prezentowano badania przeprowadzone w nieodpowiedniej populacji, w 36 ocenianą interwencję stanowiła terapia inna niż poszukiwana, a w 5 opisano badania kliniczne, w którym empagliflozynę porównano z nieodpowiednim komparatorem; ponadto wykluczono 1 korektę, która została już uwzględniona w pobranej wersji włączonej publikacji.

W wyniku opisanego wyżej procesu selekcji wyłoniono 8 pełnotekstowych publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia. Dodatkowo, w wyniku doniesień konferencyjnych, do przeglądu włączono abstrakt konferencyjny i prezentację zawierające dodatkowe dane do opublikowanego, włączonego do analizy badania RCT. Od Zleceniodawcy analizy pozyskano niepublikowany raport końcowy z badania rejestracyjnego przeprowadzonego dla empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu (PChN), który włączono do analizy jako potencjalne źródło dodatkowych danych, niezawartych w odnalezionych publikacjach. łącznie ze wspomnianym źródłem niepublikowanym kryteria włączenia do analizy spełniło 11 publikacji źródłowych.

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

Wyniki selekcji publikacji na kolejnych etapach analizy przedstawiono na diagramie.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych (n = 11) prezentowały wyniki 2 badań klinicznych, z których wszystkie stanowiły badania z randomizacją, w których empagliflozynę stosowaną w dawce dziennej 10 mg, jak leczenie dodane do SoC, porównywano z placebo dodanym do SoC:

- Badanie EMPA-KIDNEY (7 publikacji pełnotekstowych: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a, Mayne 2024b, Nangaku 2024*; 2 doniesienia konferencyjne: *Preiss 2022, Mayne 2023*; 1 niepublikowany raport z badania klinicznego: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*)
- Badanie EMPA-REG RENAL (1 publikacja pełnotekstowa: *Barnett 2014*).

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

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

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

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

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

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

Dwa zidentyfikowane badania RCT, porównujące EMPA (w dawce 10 mg dziennie) vs placebo w populacji chorych z rozpoznaniem PChN (EMPA-KIDNEY i EMPA-REG RENAL) były bardzo zróżnicowane pod względem przyjętych kryteriów włączenia – w tym wymaganych wyjściowych zakresów wartości eGFR oraz nasilenia albuminurii lub białkomoczu. Populacja żadnej z włączonych prób nie odpowiadała w pełni

kryteriom populacji przyjętym w schemacie PICOS, niemniej oba badania obejmowały częściowo poszukiwane podgrupy pacjentów, o które w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zostanie poszerzona obecna grupa chorych z PChN uprawniona do refundacji leku Jardiance z uwagi na to wskazanie. W badaniu EMPA-KIDNEY dla pierwszorzędnego, jak i wielu innych ocenionych punktów końcowych były dostępne wyniki analiz w podgrupach, pozwalające na ocenę efektów leczenia w zależności od wyjściowych wartości eGFR i uACR. Z kolei do badania EMPA-REG RENAL do oceny EMPA w dawce 10 mg zakwalifikowano pacjentów z wyjściowym eGFR w zakresie od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m², co jest kryterium zgodnym z definicją eGFR dla jednej z poszukiwanych podgrup poszerzających docelową populację refundacyjną leku Jardiance. Zakresy populacji włączonych badań RCT w odniesieniu do populacji wnioskowanej oraz podgrup poszerzających populację refundacyjną, stanowiących przedmiot szczególnego zainteresowania w analizie własnej, zaprezentowano graficznie poniżej, na diagramie grup ryzyka następstw PChN wg KDIGO.

Rycina 1. Przybliżone zakresy populacji włączonych badań z randomizacją, w odniesieniu do obecnej populacji refundacyjnej oraz grup poszerzających obecną populację, łącznie stanowiących populację wnioskowaną dla leku Jardiance.

				Kategorie stałej albuminurii (iloraz stężeń albuminy do kreatyniny)		
				A1	A2	A3
				Prawidłowa do nieznacznie zwiększonej	Umiarkowanie zwiększona	Znacznie zwiększona
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	$30-300$ mg/g $3-30$ mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²)	G1	Prawidłowe lub zwiększone	≥ 90			
	G2	Nieznacznie zmniejszone	60–89		PODGRUPA POSZERZAJĄCA REFUNDACJĘ	
	G3a	Nieznacznie do umiarkowanie zmniejszonego	45–59		Obecna populacja refundacyjna leku Jardiance	
	G3b	Umiarkowanie do znacznie zmniejszonego	30–44	PODGRUPA POSZERZAJĄCA REFUNDACJĘ		
	G4	Znacznie zmniejszone	15–29	PODGRUPA POSZERZAJĄCA REFUNDACJĘ		
	G5	Niewydolność nerek	< 15			

W porównaniu z RCT EMPA-KIDNEY badanie EMPA-REG RENAL uwzględniła, w zakresie porównania EMPA 10 mg vs placebo, znacznie mniejsze próby pacjentów (odpowiednio 6609 vs 193 chorych), leczonych i obserwowanych w krótszym czasie (odpowiednio 2 lata [mediana] vs 52 tygodnie). Różnice te wynikały z odmienności celu badania EMPA-KIDNEY, w stosunku do mniejszego RCT. Badanie EMPA-KIDNEY było badaniem rejestracyjnym, mającym potwierdzić skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny w leczeniu pacjentów z PChN, bez względu na współistnienie cukrzycy, na podstawie oceny wpływu tej terapii na istotne klinicznie punkty końcowe – zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe, zgony i hospitalizacje (pierwszorzędnego punktu końcowego: czas do progresji choroby nerek lub

zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych). Z tego względu badanie EMPA-KIDNEY obejmowało odpowiednio liczną populację pacjentów, a czas obserwacji nie był z góry określony – badanie trwało do momentu obserwacji określonej liczby zdarzeń (schemat *event-driven*). Badanie EMPA-REG RENAL miało na celu ocenę efektywności empagliflozyny jako terapii przeciwcukrzycowej, stąd u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do badania wymagano współistnienia PChN i cukrzycy typu 2. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej, a zaplanowany okres leczenia i obserwacji i liczebność próby były odpowiednie do oceny tego punktu końcowego – nie oceniano wpływu terapii empagliflozyną na ryzyko zdarzeń klinicznych. Z uwagi na opisaną, dużą heterogeniczność włączonych badań oceniających EMPA vs placebo, dotyczącą kryteriów włączenia, ocenianych punktów końcowych oraz okresów leczenia i obserwacji, nie zostały one poddane metaanalizie i zostały opisane odrębnie. Ze względu na większą liczebność próby, dłuższy okres obserwacji i ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych za podstawę oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii empagliflozyną uznano badanie rejestracyjne EMPA-KIDNEY.

Populacja żadnego ze zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających empagliflozynę nie odpowiadała w pełni kryteriom włączenia wnioskowanym dla produktu leczniczego Jardiance w PChN, tj. nie odzwierciedlała całej docelowej populacji, która będzie uprawniona do refundacji empagliflozyny z powodu PChN w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla przedmiotowego wniosku. Populacja badania EMPA-KIDNEY nie obejmowała pacjentów z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g. Populacja mniejszego RCT – badania EMPA-REG RENAL (w podgrupie, w której oceniono empagliflozynę w dawce 10 mg) – również tylko częściowo pokrywała się z populacją wnioskowaną, nie obejmowała też w całości podgrupy nieujętej w RCT EMPA-KIDNEY ani nie oceniała wpływu terapii na zdarzenia istotne klinicznie. W związku ze wspomnianym ograniczeniem analizę kliniczną uzupełniono o dodatkowe dane pochodzące z podgrup dużych badań z randomizacją, przeprowadzonych w szerszych populacjach pacjentów, w których chorzy z PChN mogli stanowić podgrupy. Wspomnianych danych uzupełniających poszukiwano poprzez weryfikację pełnych tekstów publikacji pierwotnie wykluczonych z przeglądu ze względu na niespełnione kryterium populacji oraz na drodze kontaktu ze Zleceniodawcą analizy. Zidentyfikowano opublikowaną pracę prezentującą dane dla podgrupy zbliżonej do poszukiwanej w dużej populacji łącznej dwóch pierwotnych badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (*Butler 2023*). Ponadto Zleceniodawca dysponował [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe informacje dotyczące wspomnianych danych dodatkowych zawarto w odrębnym rozdziale, opisującym uzupełniające dane dla pacjentów z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g.

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

5.1 Opis metodyki włączonych badań

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

Metodykę i wyniki badania EMPA-KIDNEY opisano w 7 pełnotekstowych publikacjach (*EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a, Mayne 2024b, Nangaku 2024*), a uzupełniające dane, niedostępne w publikacji pełnotekstowych, zidentyfikowano w dwóch doniesieniach konferencyjnych (*Preiss 2022 i Mayne 2023*). Publicznie dostępny był również protokół i plan analizy statystycznej (w załącznikach do publikacji *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022 i Herrington 2023*). Ponadto Zleceniodawca analizy udostępnił pełny raport końcowy z badania klinicznego (ang. *Clinical Trial Report*), w celu uzupełnienia informacji niezbędnych do oceny HTA niezawartych w dostępnych publikacjach (*EMPA-KIDNEY CTR 2022*). Z uwagi na publikację wszystkich najważniejszych wyników badania EMPA-KIDNEY w artykułach pełnotekstowych

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

Tabela 8. Publikacje prezentujące wyniki badania EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.

Źródło	Data odcięcia danych	Okres obserwacji, mediana (IQR) [lata]	Dane
Publikacje pełnotekstowe			
<i>EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022</i>	bd.	nd.	Główne założenia protokołu badania, przebiegi i wyniki rekrutacji, wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania. W załączeniu protokół (wersja 2.0) i plan analizy statystycznej (wersja 1.1).
<i>Herrington 2023</i>	05.07.2022	2,0 (1,5; 2,4)	Główne wyniki badania – analiza I-rzędowego i kluczowych II-rzędowych punktów końcowych badania (zdarzenia nerkowe i CV, hospitalizacje, zgony, zmiany wartości eGFR i albuminurii, analiza podgrup dla wybranych punktów końcowych), analiza bezpieczeństwa. W załączeniu protokół (wersja 1.4 [pierwotna] i 2.0 [ostateczna]) i plan analizy statystycznej (wersja 1.0 [pierwotna] i 1.2 [ostateczna]).
<i>Staplin 2023</i>	05.07.2022	2,0 (1,5; 2,4)	Dodatkowe analizy, predefiniowane i <i>post-hoc</i> , krzywych zmian wartości eGFR w czasie leczenia EMPA, jak i po zakończeniu leczenia, z uwzględnieniem podgrup wg wyjściowych wartości eGFR i uACR.
<i>EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024</i>	05.07.2022	2,0 (1,5; 2,4)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa EMPA w podgrupach wg pierwotnej choroby nerek (podgrupy predefiniowane oraz wyodrębnione <i>post-hoc</i>).
<i>Mayne 2024a</i>	05.07.2022	2,0 (1,5; 2,4)	Eksploracyjne analizy skuteczności i bezpieczeństwa EMPA u pacjentów z wysokim ryzykiem hospitalizacji (traktowanym jako marker kruchości), wielochorobowością, w tym wymagających polifarmakoterapii (analizy w podgrupach).
<i>Mayne 2024b</i>	05.07.2022	2,0 (1,5; 2,4)	<i>Bioimpedance substudy</i> – ocena wskaźników składu ciała (szacowanych za pomocą bioimpedancji elektrycznej) u chorych leczonych EMPA, przeprowadzona w subpopulacji 660 pacjentów z badania EMPA-KIDNEY wg odrębnego protokołu – z uwagi na charakter analizowanych punktów końcowych (wyniki surogatowe nieoceniane w rzeczywistej praktyce klinicznej) wspomnianych punktów końcowych nie ekstrahowano do analizy własnej; wyekstrahowano spełniające kryteria włączenia wyniki dla parametrów fizykalnych ocenianych w praktyce klinicznej (jak masa ciała i ciśnienie krwi), podanych dla populacji ITT oraz poszukiwanych podgrup wyodrębnionych w populacji ITT.
<i>Nangaku 2024</i>	05.07.2022	2,0 (1,5; 2,4)	Eksploracyjne analizy efektywności klinicznej EMPA w subpopulacji pacjentów japońskich, w porównaniu z chorymi z innych regionów świata – z uwagi na brak odniesienia do analizowanego problemu decyzyjnego wyniki tych analiz nie były ekstrahowane do analizy własnej; ekstrahowano wyłącznie dane uzupełniające inne analizy (p interakcji dla analiz w innych podgrupach).
Doniesienia konferencyjne			
<i>Preiss 2022</i> (prezentacja konferencyjna)	05.07.2022	2,0 (1,5; 2,4)	Prezentacja głównych wyników badania EMPA-KIDNEY, z uwzględnieniem wyników dodatkowych, niepublikowanych w innych pracach analiz przeprowadzanych z uwzględnieniem całkowitych liczb zdarzeń (pierwszych i kolejnych) dla punktów końcowych: HHF, HHF lub zgon z przyczyn CV oraz 4P-MACE.

Źródło	Data odcięcia danych	Okres obserwacji, mediana (IQR) [lata]	Dane
Mayne 2023 (abstrakt konferencyjny)	05.07.2022	2,0 (1,5; 2,4)	Przedstawienie dodatkowych analiz dotyczących wpływu EMPA na masę ciała i ciśnienie krwi, z uwzględnieniem wyników w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR.
Inne źródła			
			Raport końcowy z badania klinicznego (<i>Clinical Trial Report</i>). [redacted]
			[redacted]
			[redacted]
EMPA-KIDNEY CTR 2022 [dane poufne]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]
			[redacted]
			[redacted]
			[redacted]

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym było wystąpienie progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, analizowane jako czas do pierwszego zdarzenia. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja (bez względu na przyczynę, pierwsza i kolejne) oraz zgon (bez względu na przyczynę). W badaniu oceniono także inne punkty końcowe istotne klinicznie (w tym śmiertelność całkowitą, hospitalizacje, schyłkową niewydolność nerek, jakość życia), zastępcze punkty końcowe o wykazanym znaczeniu klinicznym – zmiany wartości eGFR i uACR, bezpieczeństwo i parametry laboratoryjne. Najważniejsze wyniki przeanalizowano w predefiniowanych podgrupach. Wszystkie punkty końcowe ocenione w badaniu EMPA-KIDNEY wymieniono w tabelarycznej charakterystyce badania (załącznik).

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

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

Tabela 9. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie; EMPA vs placebo.

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

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

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

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

Tabela 10. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie; EMPA vs placebo.

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

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

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

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

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

Tabela 11. Randomizacja, zaślepienie i kompletność obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (skala Jadad); EMPA vs placebo.

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

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

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

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

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

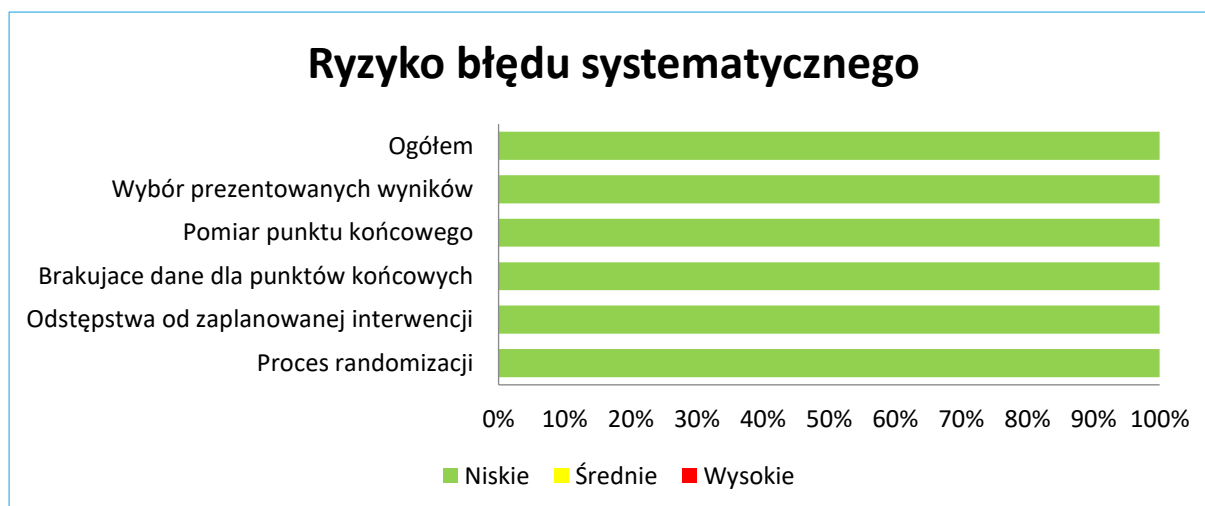
Tabela 12. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu z randomizacją EMPA-KIDNEY narzędziem RoB2; EMPA vs placebo.

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

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

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

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



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

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

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

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

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

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

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

Tabela 13. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów zastosowane w rekrutacji do badania EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.

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

EMPA-KIDNEY[&]

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

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

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

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

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

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

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

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

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

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

U 71% uczestników badania stwierdzono obecność co najmniej jednej choroby współistniejącej z PChN. W subpopulacji włączonych do badania pacjentów z cukrzycą (46,0%) zdecydowaną większość stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2 (44,4% próby); 26,7% włączonych uczestników badania cierpiało na chorobę sercowo-naczyniową, a u 10,0% z PChN współistniała niewydolność serca. Lek hamujący układ RAS przyjmowało wyjściowo 85,2% pacjentów zakwalifikowanych do badania. Ponadto 66,2% chorych przyjmowało wyjściowo co najmniej jeden lek hipolipemizujący, 42,6% – lek moczopędny, [redacted].

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

Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.

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

Charakterystyka [^]		EMPA-KIDNEY ^{&}	
		EMPA (N = 3304)	placebo (N = 3305)
Rasa	Biała	1939 (58,7%)	1920 (58,1%)
	Azjatycka	1194 (36,1%)	1199 (36,3%)
	Czarna	128 (3,9%)	134 (4,1%)
	Mieszana	14 (0,4%)	7 (0,2%)
	Inna	29 (0,9%)	45 (1,4%)
Region	Europa	1344 (40,7%*)	1304 (39,5%*)
	Ameryka Północna	844 (25,5%*)	873 (26,4%*)
	Azja	1116 (33,8%*)	1128 (34,1%*)
Charakterystyki kliniczne			
Charakterystyki związane z chorobą nerek			
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Średnia (SD)	37,4 (14,5)	37,3 (14,4)
	<30	1131 (34,2%)	1151 (34,8%)
	≥30 do <45	1467 (44,4%)	1461 (44,2%)
	≥45	706 (21,4%)	693 (21,0%)
uACR [mg/g]	Średnia geometryczna (95% CI)	219 (205; 234)	226 (211; 242)
	Mediana (IQR)	331 (46; 1061)	327 (54; 1074)
	<30	665 (20,1%)	663 (20,1%)
	≥30 do ≤300	927 (28,1%)	937 (28,4%)
	>300	1712 (51,8%)	1705 (51,6%)
eGFR [ml/min/1,73 m ²] i uACR [mg/g]	eGFR <45 i uACR <200	1182 (35,8%*)	1203 (36,4%*)
	eGFR <45 i uACR ≥200	1416 (42,9%*)	1409 (42,6%*)
	eGFR ≥45	706 (21,4%*)	693 (21,0%*)
Ryzyko następstw PChN wg KDIGO	Małe, umiarkowanie zwiększone lub duże	839 (25,4%)	833 (25,2%)
	Bardzo duże	2465 (74,6%)	2472 (74,8%)
Przyczyna choroby nerek	Cukrzycowa choroba nerek	1032 (31,2%)	1025 (31,0%)
	Choroba nadciśnieniowa lub naczyniowo-nerkowa	706 (21,4%)	739 (22,4%)
	Ogółem	853 (25,8%)	816 (24,7%)
	Choroba kłębuszków nerkowych		
	Nefropatia IgA	413 (12,5%*)	404 (12,2%*)
	FSGS	98 (3,0%*)	97 (2,9%*)
Inne kłębuszkowe zapalenie nerek	342 (10,4%*)	315 (9,5%*)	
Inna	387 (11,7%)	421 (12,7%)	

Charakterystyka [^]		EMPA-KIDNEY ^{&}	
		EMPA (N = 3304)	placebo (N = 3305)
Nieznana		326 (9,9%)	304 (9,2%)
Inne pomiary kliniczne i laboratoryjne			
BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	29,7 (6,7)	29,8 (6,8)
	≥30	1340 (40,6%*)	1337 (40,5%*)
Ciśnienie tętnicze krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	136,4 (18,1)	136,7 (18,4)
	Rozkurczowe	78,1 (11,7)	78,1 (11,9)
Hemoglobina glikowana [mmol/mol]	Średnia (SD)	45 (13,5)	45 (13,7)
	≥48	977 (29,6%*)	999 (30,2%*)
NT-proBNP, mediana (IQR) [ng/l]		162,0 (70,0; 421,2)	158,5 (67,7; 417,4)
Hematokryt, średnia (SD) [%]		39,1 (5,1)	39,1 (5,1)
Choroby współistniejące / w wywiadzie			
Ogółem		1525 (46,2%)	1515 (45,8%)
Cukrzyca	Cukrzyca typu 1	34 (1,0%*)	34 (1,0%*)
	Cukrzyca typu 2	1470 (44,5%*)	1466 (44,4%*)
	Inna lub nieznaną	21 (0,6%*)	15 (0,5%*)
Choroba sercowo-naczyniowa		861 (26,1%)	904 (27,4%)
Niewydolność serca		324 (9,8%*)	334 (10,1%*)
Choroba naczyń obwodowych		244 (7,4%*)	226 (6,8%*)
Wyjściowo stosowane leczenie			
Inhibitor RAS		2831 (85,7%)	2797 (84,6%)
Lek moczopędny	Dowolny	1362 (41,2%)	1453 (44,0%)
	Pętlowy	851 (25,8%*)	896 (27,1%*)
	Tiazydowy	547 (16,6%*)	575 (17,4%*)
	Antagonista receptora mineralokortykosteroidowego	229 (6,9%*)	246 (7,4%*)
	Oszczędzający potas lub inny	30 (0,9%*)	8 (0,2%*)
	Beta-bloker	1396 (42,3%*)	1365 (41,3%*)
	Leczenie przeciwpytkowe	1105 (33,4%*)	1134 (34,3%*)
Lek przeciwkrzepliwy (inny)		161 (4,9%*)	155 (4,7%*)
Leki stosowane w leczeniu cukrzycy	■	■	■
	Biguanid (np. metformina)	332 (10,0%*)	337 (10,2%*)
	Sulfonylomocznik	310 (9,4%*)	275 (8,3%*)
	Insulina	823 (24,9%*)	840 (25,4%*)
Inhibitor DPP-4		446 (13,5%*)	436 (13,2%*)

Charakterystyka [^]	EMPA-KIDNEY ^{&}	
	EMPA (N = 3304)	placebo (N = 3305)
Agonista GLP-1	173 (5,2%*)	164 (5,0%*)
Inny lek przeciwcukrzycowy	173 (5,2%*)	141 (4,3%*)
Lek hipolipemizujący	2190 (66,3%)	2188 (66,2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna

Kryteria włączenia do badania EMPA-KIDNEY były zbliżone do wskazania wnioskowanego dla leku Jardiance (tj. całej docelowej populacji pacjentów, którzy otrzymywaliby lek Jardiance ze względu na rozpoznanie PChN). Szczegółowe porównanie kluczowych kryteriów kwalifikacji do badania i wnioskowanych kryteriów refundacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wiarygodność zewnętrzna badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie – ocena zgodności kluczowych kryteriów włączenia do badania EMPA-KIDNEY z wnioskowanymi kryteriami refundacji; EMPA vs placebo.

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

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

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

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

³ w badaniu EMPA-KIDNEY stabilność standardowego leczenia była poddawana weryfikacji w toku trwającej od 8 do 12 tygodni fazy wstępnej (ang. *run-in*), poprzedzającej randomizację i rozpoczęcie leczenia empagliflozyną, zatem można przyjąć, że większość

pacjentów włączonych do fazy randomizowanej stosowała ACEi lub ARB przez określony we wniosku o refundację okres co najmniej 4 tygodni; we wniosku o refundację nie zawarto wprost możliwości włączenia pacjentów nietolerujących ACEi/ARB, jednak należy uznać, że chorych nietolerujących takiej terapii można uwzględnić wśród pacjentów z przeciwwskazaniami do jej stosowania

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

Rycina 2. Wiarygodność zewnętrzna badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie – przybliżony zakres populacji wnioskowanej, w porównaniu do populacji badania EMPA-KIDNEY na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO; EMPA vs placebo.

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

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

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

ml/min/1,73 m² i mikroalbuminurią¹ (uACR od 30 do <200 mg/g), charakteryzuje się umiarkowanie zwiększonym lub dużym ryzykiem progresji choroby nerek wg KDIGO. Inne podgrupy o tak określonym ryzyku progresji były częściowo kwalifikowane do badania, omawiana subpopulacja nie stanowi zatem podgrupy o rokowaniu znacząco odmiennym od chorych uwzględnionych w badaniu EMPA-KIDNEY. Opisane, nieznaczne poszerzenie wnioskowanej populacji poza populację badania wynika z ograniczeń możliwości ilościowego oznaczania albuminurii w rzeczywistej praktyce klinicznej, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych, warunkiem rzeczywistego udostępnienia inhibitorów SGLT2 u pacjentów z PChN jest dopuszczenie możliwości stosowania tych leków na podstawie dodatniego wyniku jakościowego oznaczenia białkomoczu testem paskowym, zgodnie z zaleceniami KDIGO (*Adamczak 2023, Hryszko 2023, Krajewska 2023, Namnik 2023*).

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

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

¹ Aktualnie nie zaleca się stosowania określeń „mikroalbuminuria” i „makroalbuminuria”, odpowiadających odpowiednio wartościom uACR ≥ 30 do ≤ 300 mg/g i uACR > 300 mg/g (obecnie stosowane są terminy, odpowiednio, albuminuria „umiarkowanie zwiększona” i „znacznie zwiększona”; por. *APD Jardiance 2024*); dla zachowania przejrzystości przeprowadzonej ekstrakcji danych w analizie własnej zachowano jednak historyczną terminologię odpowiadającą określeniom zastosowanym w publikacjach źródłowych.

W trakcie trwania badania z protokołu usunięto możliwość kwalifikacji pacjentów z cukrzycą typu 1. Jest to zgodne z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Jardiance, w której zaznaczono, że leku tego, z uwagi na częste występowanie kwasicy ketonowej, nie należy stosować u pacjentów z tym rozpoznaniem (*ChPL Jardiance 2024*).

Ponadto z badania EMPA-KIDNEY wykluczano kategorie chorych standardowo niekwalifikowanych do prób klinicznych: z ciężkimi schorzeniami (niezwiązanymi z chorobą nerek) o krótkim oczekiwanym przeżyciu, kobiety w ciąży lub karmiące piersią, osoby niezdolne do przestrzegania zaleceń stosowania leku i innych procedur badania. Tego typu kryteria stanowią ograniczenie wiarygodności zewnętrznej większości badań z randomizacją.

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

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

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

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

rozpoczęcia leczenia inhibitorem RAS stwierdzono w trakcie rekrutacji do badania byli wykluczani, ale mieli możliwość poddania się ponownemu skriningowi w późniejszym terminie – po stabilizacji leczenia we właściwej dawce.

W pozostałym zakresie opieka medyczna nad pacjentami uczestniczącymi w badaniu była prowadzona przez miejscowych lekarzy, których proszono o zapewnienie właściwej, zindywidualizowanej opieki. Opieka ta miała obejmować postępowanie mające na celu zmniejszanie ryzyka progresji choroby nerek, choroby sercowo-naczyniowej oraz innych schorzeń częstych u pacjentów z PChN (takich jak zespół zaburzeń mineralnych i kostnych, niedokrwistość nerkopochodna i kwasica metaboliczna), poprzez modyfikację czynników ryzyka poddających się leczeniu, w tym kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą, kontrolę ciśnienia tętniczego krwi i leczenie dyslipidemii. Zalecano, aby opisana opieka była świadczona zgodnie z uznawanymi w danym regionie – miejscowymi, krajowymi lub międzynarodowymi wytycznymi.

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

Ogółem w badanej próbie mediana liczby leków stosowanych wyjściowo przez pacjentów w momencie randomizacji wynosiła 7 (IQR: 5; 10; zakres: 0–36); a 76% (5044/6609) uczestników badania przyjmowało co najmniej 5 leków.

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

Tabela 16. Przebieg badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie, z uwzględnieniem stosowanych interwencji (badanie EMPA-KIDNEY); EMPA vs placebo.

Faza badania	Czas trwania	EMPA-KIDNEY ^{&}	
		EMPA	Interwencja placebo
Wizyta kwalifikacyjna	–	Leczenie standardowe + placebo imitujące empagliflozynę	
Faza wstępna*	8–12 tygodni	(1 tabletki dziennie, doustnie)	

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

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

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje o [REDACTED]

[REDACTED] i okresie obserwacji w badaniu EMPA-KIDNEY.

Tabela 17. Czas [REDACTED] i obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (badanie EMPA-KIDNEY); EMPA vs placebo.

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

[&] źródła danych: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*

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

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

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

5.4 Skuteczność kliniczna

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

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

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

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

Tabela 18. Punkty końcowe skuteczności ekstrahowane do analizy własnej z badania EMPA-KIDNEY.

EMPA-KIDNEY ^{&}	
Punkt końcowy	Sposób analizy
Zdarzenia kliniczne	
<ul style="list-style-type: none"> Progresja choroby nerek (schyłkowa niewydolność nerek [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwałe spadki eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub trwałe spadki eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych*; określenie „trwały” (ang. <i>sustained</i>) rozumiano jako: uzyskany w dwóch kolejnych pomiarach podczas zaplanowanych wizyt w okresie obserwacji (w odstępie ≥ 30 dni) lub podczas ostatniej zaplanowanej 	<p>Analiza czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia w modelu Cox'a.</p> <p>Parametr efektywności: HR (95% CI)</p>

EMPA-KIDNEY®

wizyty lub ostatniej wizyty poprzedzającej zgon (lub wycofanie zgody na udział w badaniu); dializoterapię uznawano za „przewlekłą” w przypadku jej trwania przez ≥ 90 dni.

- Składowe złożone punktu końcowego progresja choroby nerek:
 - schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii [≥ 90 dni] lub przeszczep nerki) lub trwały spadek eGFR do < 10 ml/min/1,73 m² lub zgon z przyczyn nerkowych[£]
 - schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki)[£]
 - trwały spadek eGFR do < 10 ml/min/1,73 m^{2£}
 - trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ (od momentu randomizacji)[£]
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych[†]
- Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza)
- Zgon, bez względu na przyczynę[†]
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych[‡]
- Zgony wg przyczyn[£]
- Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych[‡]
- Progresja choroby nerek[‡]
- Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon, bez względu na przyczynę[£]
- Progresja choroby nerek lub zgon, bez względu na przyczynę[£]
- Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE; ang. *MAJOR Cardiovascular Event*), zdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca [dalej: 4P-MACE; ang. *4-point MACE*][£]
- Nowe rozpoznanie cukrzycy (zdefiniowane jako rozpoznanie kliniczne, rozpoczęcie leczenia hipoglikemizującego lub stężenie HbA1c ≥ 48 mmol/mol – wg co najmniej pojedynczego pomiaru w laboratorium centralnym) w podgrupie pacjentów wolnych od cukrzycy w momencie randomizacji; ogółem oraz odrębnie u chorych z wyjściową normoglikemią (stężenie HbA1c < 39 mmol/mol) oraz ze stanem przedcukrzycowym (stężenie HbA1c od ≥ 39 do < 48 mmol/mol)[£]
- Dna moczanowa (zgłoszona przez pacjenta)[£]

Analiza czasu do wystąpienia zdarzenia w modelu *joint frailty*.
Parametr efektywności:
HR (95% CI)

Zastępcze punkty końcowe

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

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

- Rozpoczęcie leczenia diuretykiem pętlowym (u pacjentów nieprzyjmujących takiego leczenia w momencie randomizacji)[#]

Analiza proporcji.

oszacowania własne, w celu wyznaczenia granic 95% CI wokół różnicy zmian (zgodnie z zasadami opisanymi w rozdz. 2.5 *Analiza statystyczna*).

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

Mając na uwadze cel analizy, w kontekście aktualnej sytuacji refundacyjnej leku Jardiance u chorych z PChN, tj. poszerzenie populacji refundacyjnej o (1) pacjentów z dużym ubytkiem eGFR (od 20 do <45 ml/min/1,73 m²), także, gdy nie stwierdza się u nich albuminurii ani białkomoczu oraz (2) pacjentów z albuminurią lub białkomoczem, pomimo wysokich wartości eGFR (od 60 do <90 ml/min/1,73 m²) oraz mając na uwadze konieczność przedstawienia najbardziej wiarygodnych wyników, z badania EMPA-KIDNEY ekstrahowano następujące kategorie danych:

- wyniki oceny punktów końcowych spełniających kryteria PICOS w populacji ITT;
- wyniki oceny punktów końcowych spełniających kryteria PICOS w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe wartości eGFR;
- wyniki oceny punktów końcowych spełniających kryteria PICOS w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe wartości uACR;
- wyniki oceny I-rzędowego punktu końcowego badania we wszystkich podgrupach o potencjalnym odniesieniu do rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce (wg eGFR, wg uACR i inne raportowane).

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

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

5.4.1.1 Analiza w populacji ITT

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

Tabela 19. Progresa choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

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

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

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

placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, Staplin 2023, Nangaku 2024, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Populacja	EMPA, n/N (%)	placebo, n/N (%)	HR (95% CI)	
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	432/3304 (13,1%)	558/3305 (16,9%)	0,72 (0,64; 0,82)	
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]				
Analiza zaplanowana [^]	<30	247/1131 (21,8%)	317/1151 (27,5%)	0,73 (0,62; 0,86)
	≥30 do <45	140/1467 (9,5%)	175/1461 (12,0%)	0,78 (0,62; 0,97)
	≥45	45/706 (6,4%)	66/693 (9,5%)	0,64 (0,44; 0,93)
Analiza <i>post-hoc</i> (w węższych przedziałach) [£]	<20 [†]	47/123 (38,2%)	64/131 (48,9%)	0,73 (0,50; 1,06)
	20 do <30	200/1008 (19,8%)	253/1020 (24,8%)	0,74 (0,61; 0,89)
	30 do <45	140/1467 (9,5%)	175/1461 (12,0%)	0,78 (0,63; 0,98)
	≥45	45/706 (6,4%)	66/693 (9,5%)	0,64 (0,44; 0,93)
Wartość uACR [mg/g]				
Analiza zaplanowana [‡]	<30	42/665 (6,3%)	42/663 (6,3%)	1,01 (0,66; 1,55)
	≥30 do ≤300	67/927 (7,2%)	78/937 (8,3%)	0,91 (0,65; 1,26)
	>300	323/1712 (18,9%)	438/1705 (25,7%)	0,67 (0,58; 0,78)

†

[^] p interakcji = 0,78 (Nangaku 2024);

[‡] p interakcji = 0,02 (Nangaku 2024);

[£] p interakcji = 0,81 (Staplin 2023)

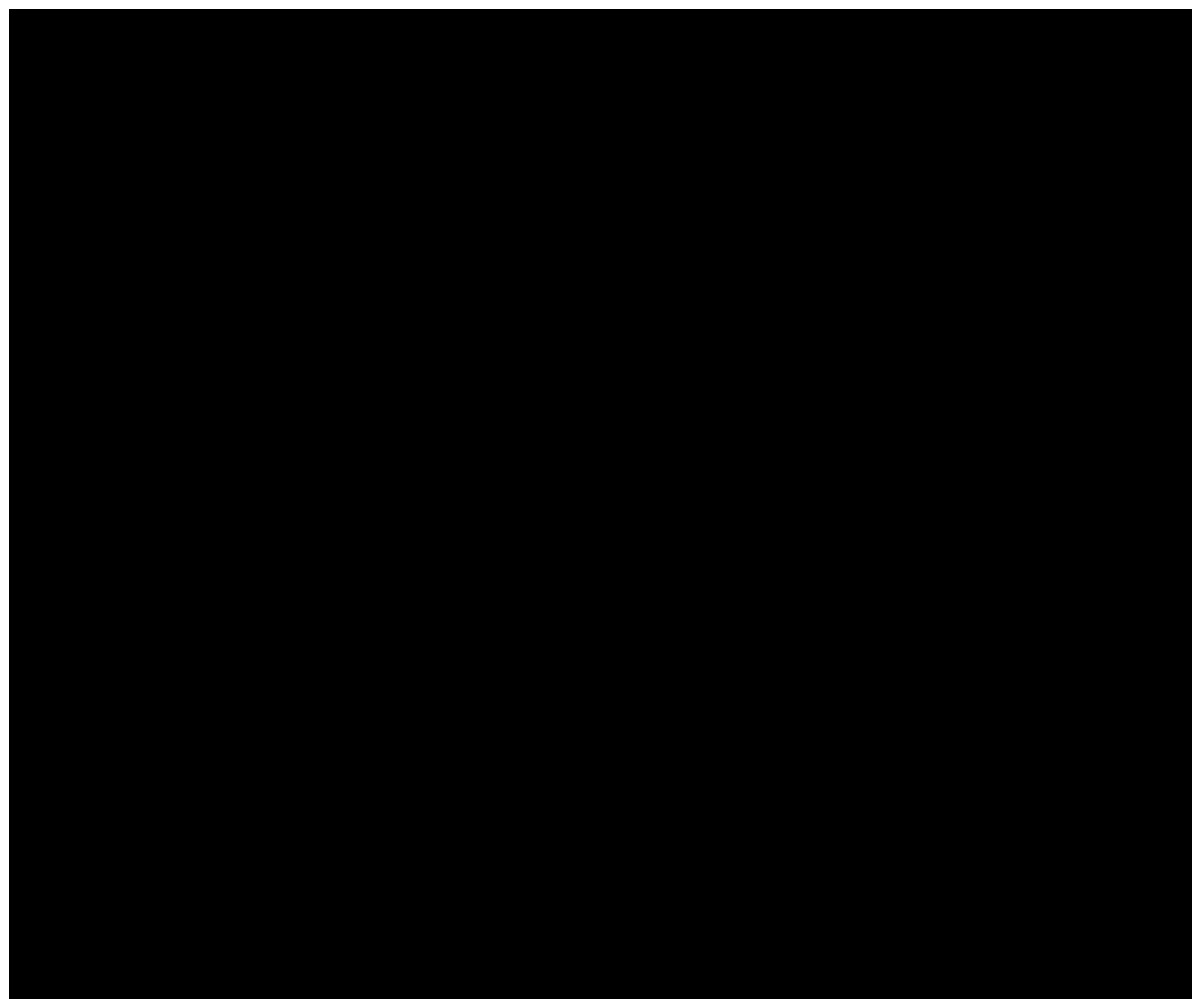
Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, w postaci redukcji ryzyka progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych był spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie wielkości wyjściowego ubytku eGFR. Korzyść z ocenianego leczenia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

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

(HR = 0,91) – w podgrupie z uACR w zakresie 30–300 mg/g, natomiast w podgrupie z uACR <30 mg/g wartość HR wskazywała na brak efektu (HR = 1,01); p interakcji = 0,02. Jednocześnie w podgrupie z najmniej nasiloną albuminurią (uACR <30 mg/g) wystąpiła najmniejsza liczba ocenianych zdarzeń, co utrudnia miarodajną ocenę wpływu empagliflozyny na analizowany punkt końcowy w tej podgrupie. [REDACTED]

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

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



5.4.1.3 Analiza w pozostałych podgrupach

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

Tabela 22. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w pozostałych podgrupach; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a).

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

Populacja	EMPA, n/N (%)	placebo, n/N (%)	HR (95% CI)
≥60 do <70	120/853 (14,1%)	142/867 (16,4%)	0,81 (0,64; 1,04)
≥70	136/1315 (10,3%)	194/1322 (14,7%)	0,65 (0,52; 0,81)
Płeć			
Mężczyźni	307/2207 (13,9%)	394/2210 (17,8%)	0,75 (0,65; 0,87)
Kobiety	125/1097 (11,4%)	164/1095 (15,0%)	0,66 (0,52; 0,83)
Region*			
Europa	188/1344 (14,0%)	190/1304 (14,6%)	0,88 (0,72; 1,08)
Ameryka Północna	87/844 (10,3%)	133/873 (15,2%)	0,67 (0,51; 0,87)
Chiny i Malezja	124/812 (15,3%)	171/820 (20,9%)	0,67 (0,53; 0,85)
Japonia	33/304 (10,9%)	64/308 (20,8%)	0,50 (0,33; 0,76)
Skurczowe ciśnienie krwi			
<130	127/1190 (10,7%)	145/1208 (12,0%)	0,85 (0,67; 1,08)
≥130 do <145	147/1126 (13,1%)	177/1063 (16,7%)	0,70 (0,56; 0,87)
≥145	158/988 (16,0%)	236/1034 (22,8%)	0,68 (0,56; 0,83)
Rozkurczowe ciśnienie krwi			
<75	162/1294 (12,5%)	197/1286 (15,3%)	0,72 (0,58; 0,89)
≥75 do <85	134/1019 (13,2%)	172/1033 (16,7%)	0,78 (0,62; 0,98)
≥85	136/991 (13,7%)	189/986 (19,2%)	0,68 (0,55; 0,85)
BMI [kg/m²]			
<25	122/798 (15,3%)	148/821 (18,0%)	0,70 (0,55; 0,89)
≥25 do <30	145/1166 (12,4%)	173/1147 (15,1%)	0,78 (0,63; 0,98)
≥30	165/1340 (12,3%)	237/1337 (17,7%)	0,68 (0,56; 0,83)
Wartości parametrów laboratoryjnych w momencie randomizacji			
HbA1c [mmol/mol]			
<39	183/1329 (13,8%)	229/1353 (16,9%)	0,77 (0,63; 0,94)
≥39 od <48	114/998 (11,4%)	134/953 (14,1%)	0,75 (0,58; 0,96)
≥48	135/977 (13,8%)	195/999 (19,5%)	0,65 (0,52; 0,81)
NT-proBNP [ng/l]			
<110	95/1245 (7,6%)	129/1265 (10,2%)	0,76 (0,58; 0,99)
≥110 do <330	132/1063 (12,4%)	170/1060 (16,0%)	0,72 (0,57; 0,90)

Populacja	EMPA, n/N (%)	placebo, n/N (%)	HR (95% CI)
≥330	205/996 (20,6%)	259/980 (26,4%)	0,67 (0,56; 0,81)
Hematokryt [%]			
<37	209/907 (23,0%)	245/911 (26,9%)	0,70 (0,58; 0,84)
≥37 do <41	151/1270 (11,9%)	203/1270 (16,0%)	0,73 (0,59; 0,90)
≥41	72/1127 (6,4%)	110/1124 (9,8%)	0,67 (0,50; 0,91)
Ryzyko progresji PChN			
Kategoria ryzyka wg KDIGO – ryzyko następstw klinicznych choroby nerek			
Niskie, umiarkowane lub wysokie	44/839 (5,2%)	41/833 (4,9%)	1,13 (0,74; 1,72)
Bardzo wysokie	388/2465 (15,7%)	517/2472 (20,9%)	0,69 (0,61; 0,79)
Leki stosowane w momencie randomizacji			
Inhibitor RAS			
Tak	351/2831 (12,4%)	460/2797 (16,4%)	0,71 (0,62; 0,82)
Nie	81/473 (17,1%)	98/508 (19,3%)	0,79 (0,59; 1,06)
Beta-bloker			
Tak	204/1396 (14,6%)	254/1365 (18,6%)	0,73 (0,61; 0,88)
Nie	228/1908 (11,9%)	304/1940 (15,7%)	0,72 (0,60; 0,85)
Lek moczopędny			
Tak	199/1362 (14,6%)	265/1453 (18,2%)	0,72 (0,60; 0,87)
Nie	233/1942 (12,0%)	293/1852 (15,8%)	0,73 (0,61; 0,87)
Podgrupy wyróżnione wg wskaźników kruchości i wielochorobowości^{†&}			
Przewidywane ryzyko hospitalizacji (wskaźnik kruchości)			
≤20%	68/983 (6,9%*)	93/1005 (9,3%*)	0,77 (0,56; 1,06)
>20% do ≤35%	159/1245 (12,8%*)	218/1259 (17,3%*)	0,65 (0,53; 0,80)
>35% do ≤45%	73/487 (15%*)	102/481 (21,2%*)	0,66 (0,49; 0,90)
>45%	132/589 (22,4%*)	145/560 (25,9%*)	0,79 (0,62; 1,00)
Liczba chorób z wyłączeniem PChN			
≤1	233/1924 (12,1%*)	300/1940 (15,5%*)	0,71 (0,60; 0,85)
2	104/706 (14,7%*)	113/663 (17,0%*)	0,85 (0,65; 1,11)
≥3	95/674 (14,1%*)	145/702 (20,7%*)	0,66 (0,51; 0,85)
Liczba stosowanych wyjściowo leków			
≤5	133/1128 (11,8%*)	144/1121 (12,8%*)	0,88 (0,69; 1,11)
≥6 do <9	134/1010 (13,3%*)	192/1004 (19,1%*)	0,67 (0,54; 0,83)
≥9	165/1166 (14,2%*)	222/1180 (18,8%*)	0,67 (0,55; 0,82)
Wyjściowa jakość życia (indeks EQ-5D)			
>0,987	126/1064 (11,8%*)	169/1083 (15,6%*)	0,78 (0,62; 0,98)

Populacja	EMPA, n/N (%)	placebo, n/N (%)	HR (95% CI)
>0,811 do ≤0,987	151/1117 (13,5%*)	196/1142 (17,2%*)	0,70 (0,57; 0,87)
≤0,811	155/1123 (13,8%*)	193/1080 (17,9%*)	0,69 (0,56; 0,86)

^

† p interakcji = 0,56 (EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024);

p interakcji = 0,06 (Nangaku 2024);

‡ analiza *post-hoc* (Mayne 2024a);

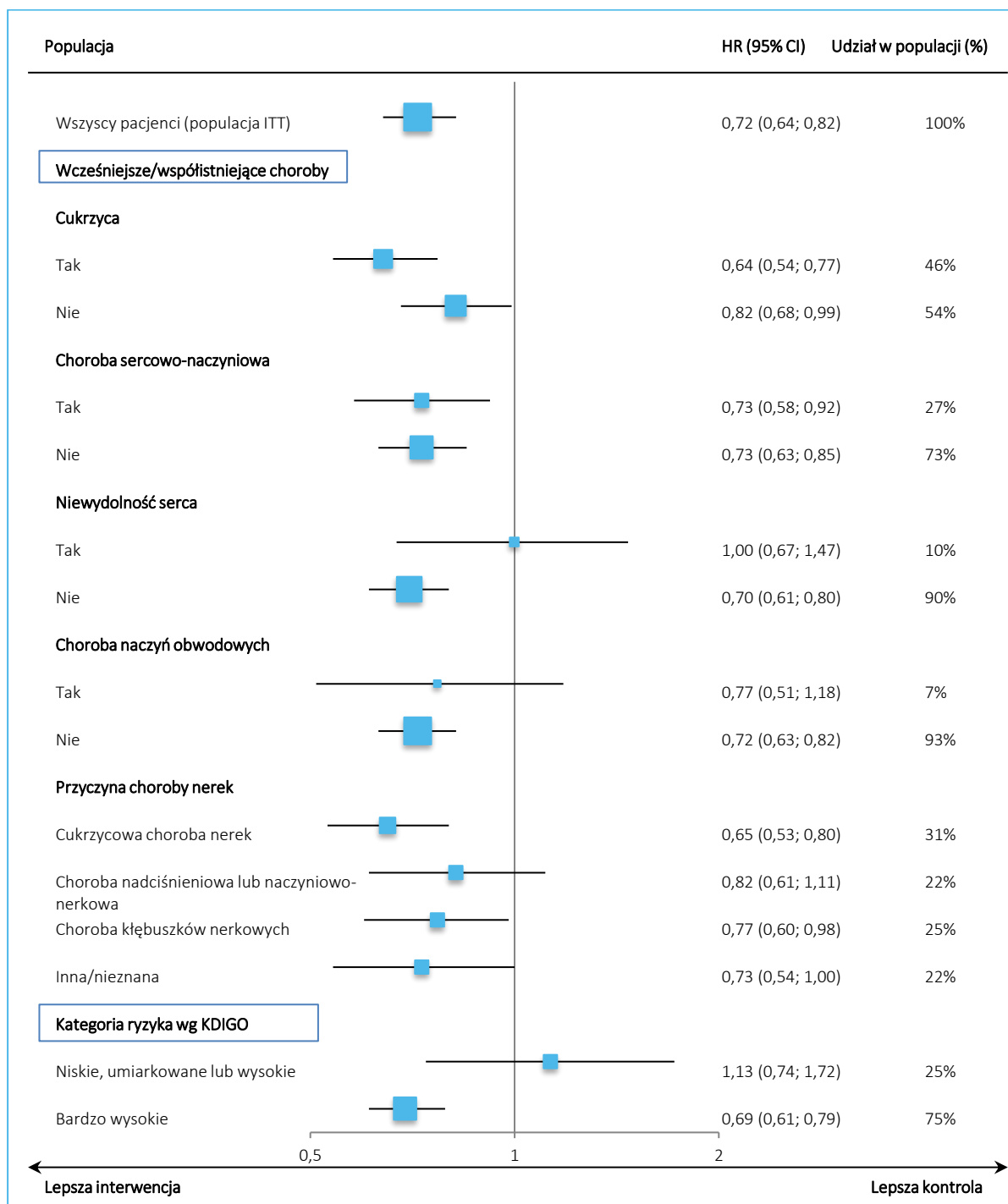
& p interakcji dla kolejnych kategorii podgrup, odpowiednio: 0,60; 0,38; 0,16; 0,73

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

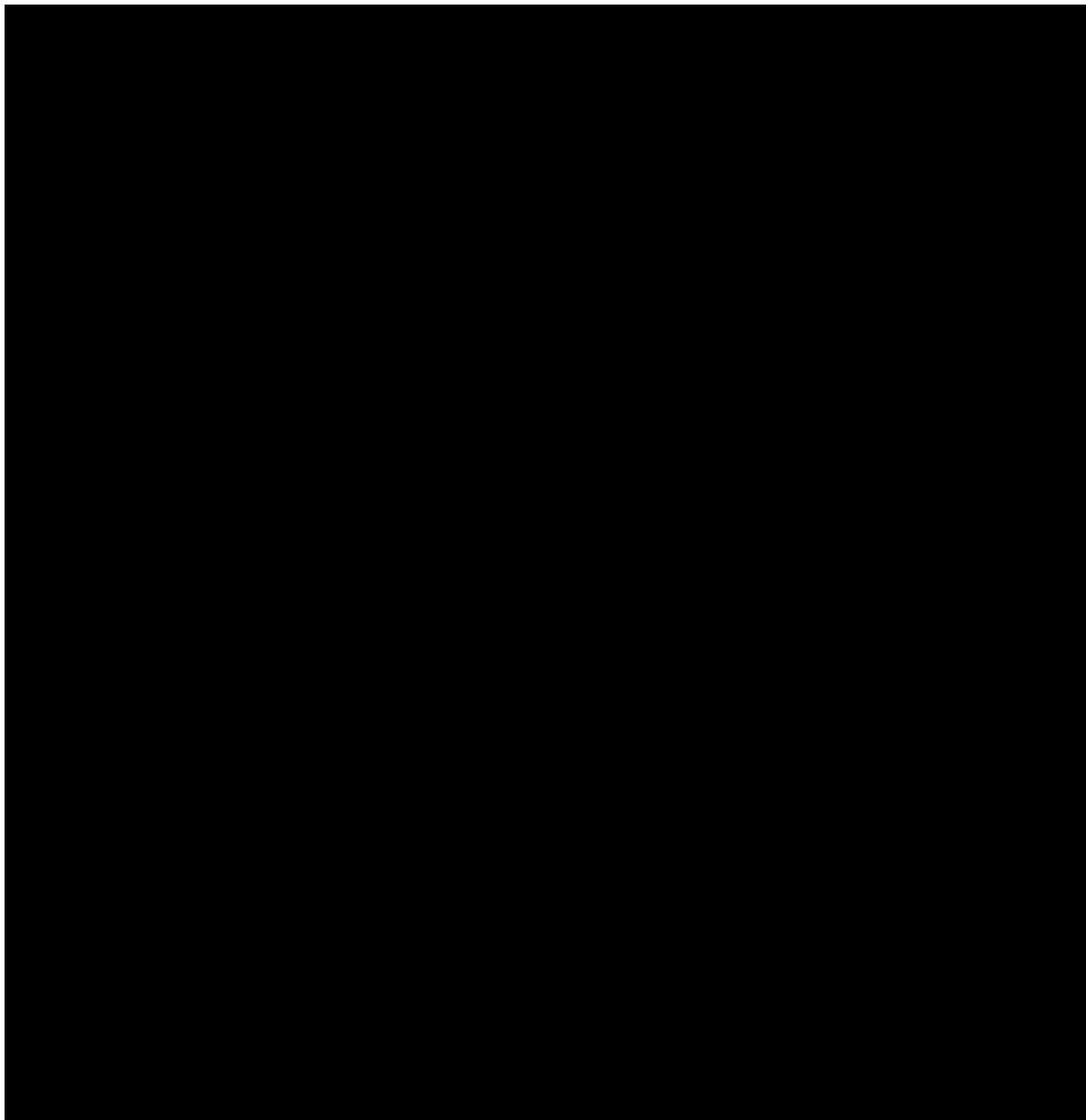
Wartości HR sugerujące brak efektu empagliflozyny odnotowano w podgrupie chorych ze współistniejącą niewydolnością serca (HR = 1,00) oraz pacjentów z kategorią ryzyka wg KDIGO niską, umiarkowaną lub wysoką (HR = 1,13). Pierwsza z wymienionych podgrup (pacjenci z niewydolnością serca) miała małą liczebność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

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

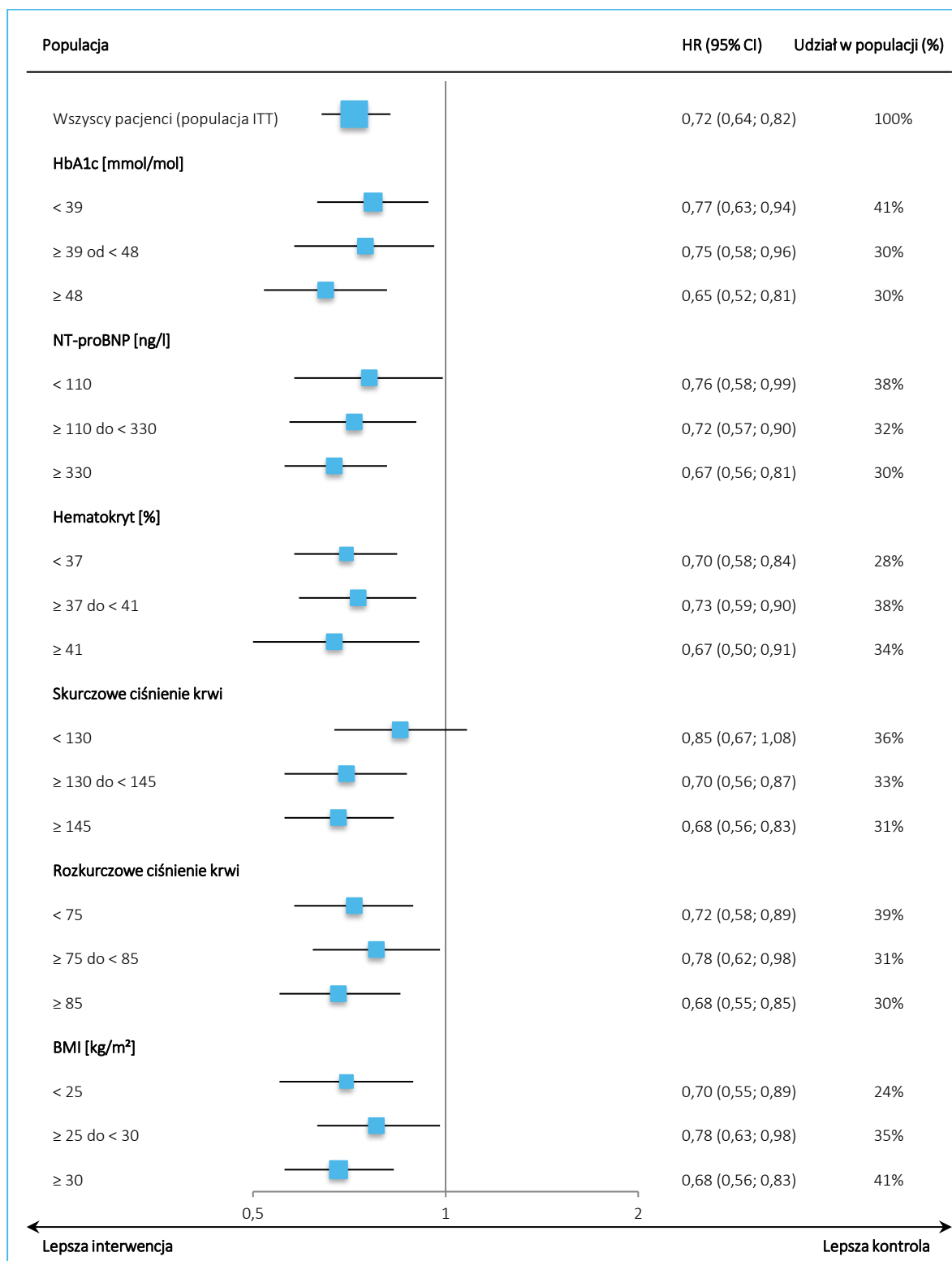
Wykres 4. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wcześniejszych/współistniejących chorób i kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



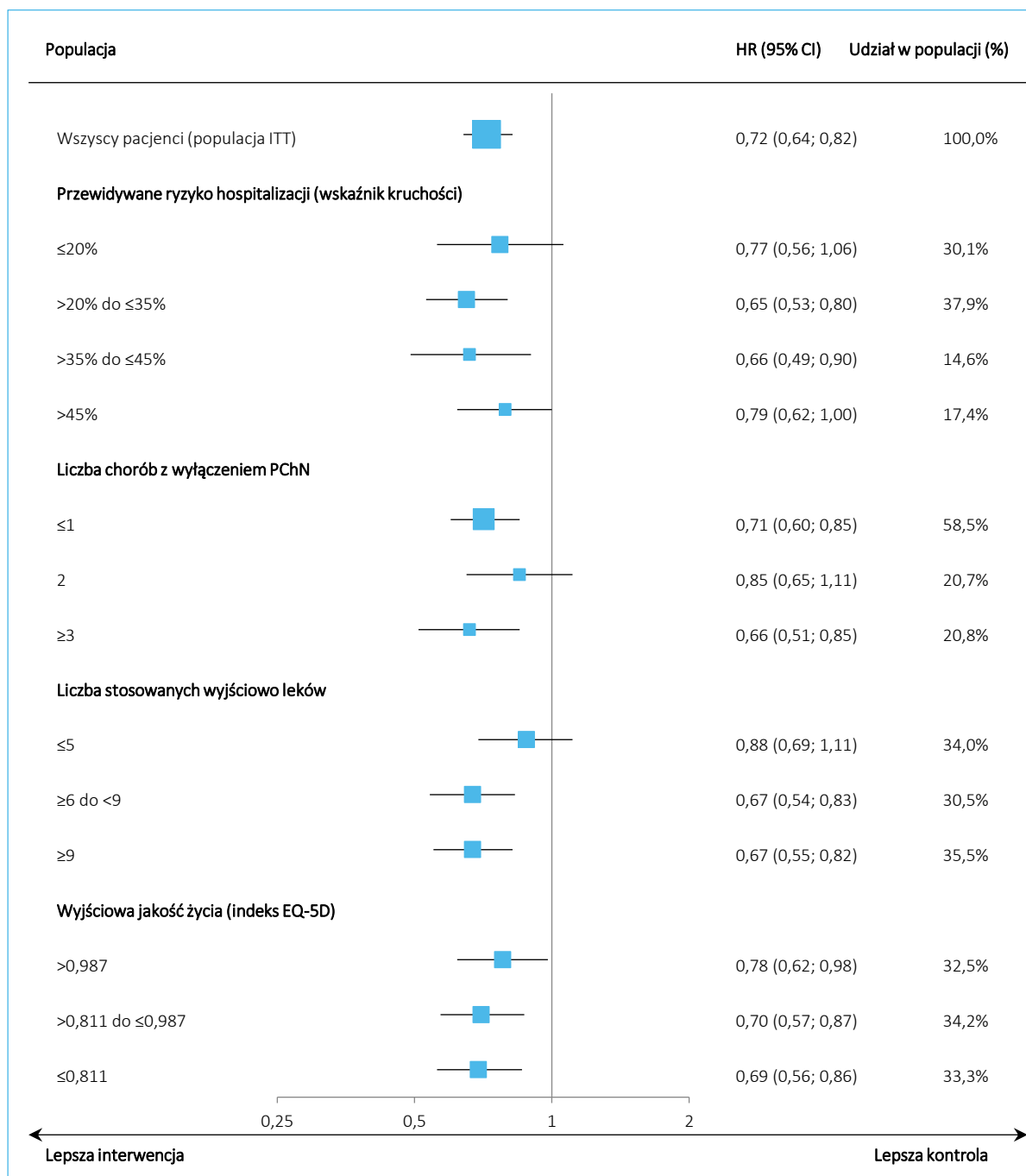
Wykres 5. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych charakterystyk demograficznych; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



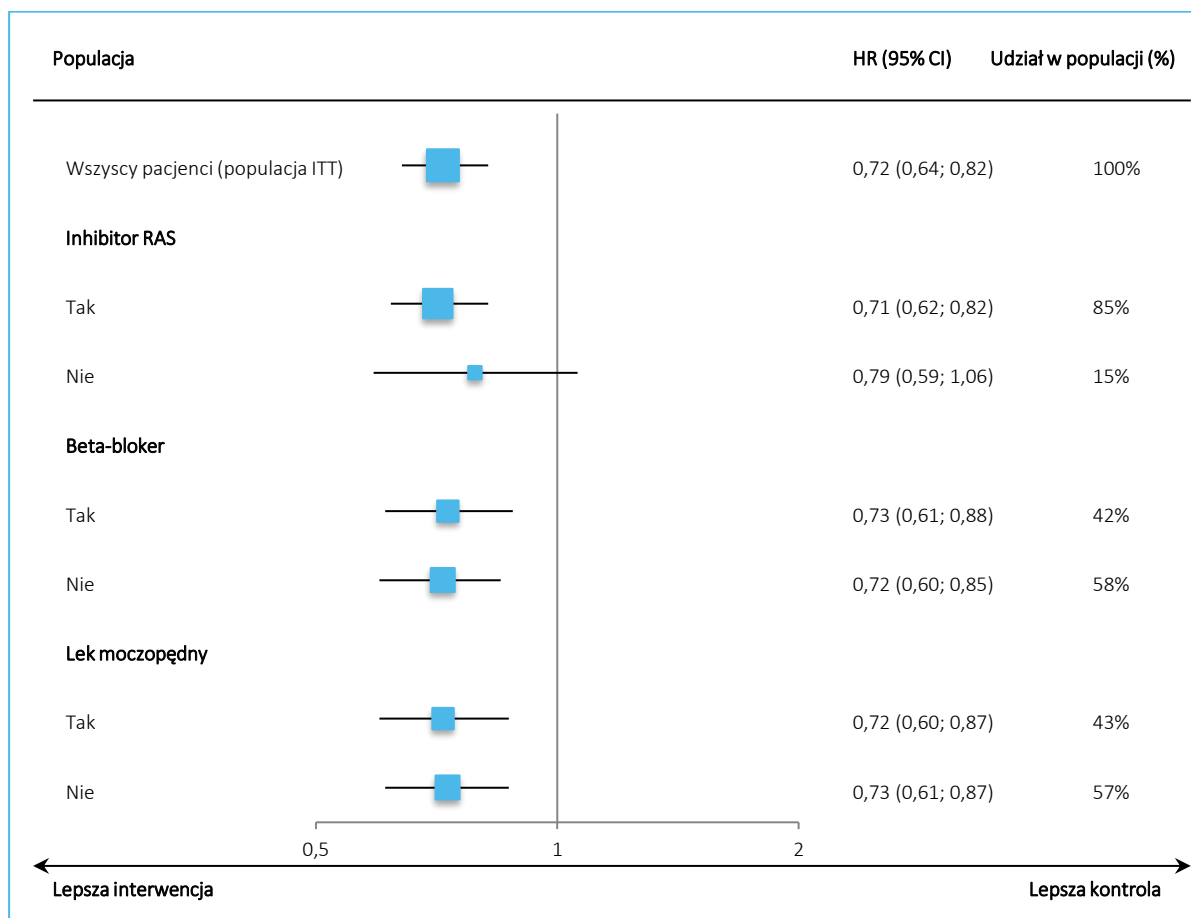
Wykres 6. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości parametrów klinicznych i laboratoryjnych; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



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



Wykres 8. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowo stosowanych leków; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



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

5.4.2.1 Analiza w populacji ITT

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (czas do pierwszego zdarzenia) oceniono w badaniu EMPA-KIDNEY jako jeden z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych tego badania. Dodatkowo przeprowadzono ocenę tego punktu końcowego także w analizie uwzględniającej całkowitą liczbę zdarzeń (pierwszych i kolejnych). Wyniki oceny tego złożonego punktu końcowego oraz jego składowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022, Preiss 2022).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – czas do pierwszego zdarzenia	131 (4,0%)	2,04	152 (4,6%)	2,37	0,84 (0,67; 1,07) p = 0,15
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – całkowita liczba zdarzeń	166 [^]	bd.	210 [^]	bd.	0,83 (0,64; 1,07)
Składowe złożonego punktu końcowego					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	88 (2,7%)	■	107 (3,2%)	■	0,80 (0,60; 1,06)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	59 (1,8%)	0,91	69 (2,1%)	1,06	0,84 (0,60; 1,19)

[^] całkowita liczba zdarzeń

W okresie obserwacji o medianie 2 lat, pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpiła u niewielkiej liczby pacjentów w obu porównywanych grupach badania EMPA-KIDNEY – 4,0% vs 4,6%, odpowiednio w grupach EMPA i placebo. Obserwowane liczbowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia ocenianego punktu końcowego u pacjentów leczonych empagliflozyną, o 16% względem grupy kontrolnej, nie było istotne statystycznie: HR = 0,84 (95% CI: 0,67; 1,07), p = 0,15. Zbliżone wyniki, tj. liczbową, nieistotną statystycznie przewagę empagliflozyny nad placebo, uzyskano w analizie uwzględniającej zarówno pierwsze jak i kolejne zdarzenia hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych: n = 166 vs 210; HR = 0,83 (95% CI: 0,64; 1,07).

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

5.4.2.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

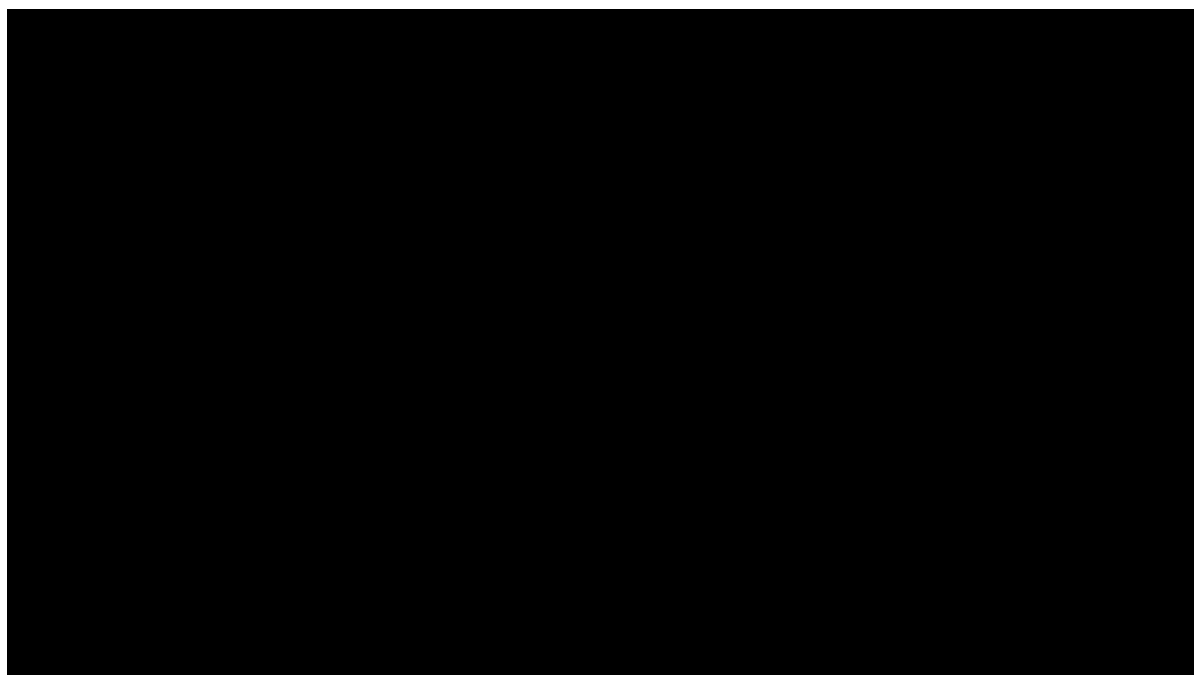
Analiza ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w podgrupach została przeprowadzona dla podgrup określonych jako „kluczowe”, w tym dla poszukiwanych podgrup wyróżnionych wg wyjściowych wartości eGFR i uACR. Wyniki były dostępne w raporcie końcowym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

Tabela 24. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Populacja	EMPA, n/N (%)	placebo, n/N (%)	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	131/3304 (4,0%)	152/3305 (4,6%)	0,84 (0,67; 1,07)

Wyniki opisanej analizy podgrup przedstawiono także na wykresie poniżej.

Wykres 9. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).



5.4.3 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca analizowano jako czas do pierwszego zdarzenia oraz z uwzględnieniem całkowitej liczby zdarzeń. Dostępne wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 25. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF) – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022, Preiss 2022*).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Czas do pierwszej HHF	88 (2,7%)	■	107 (3,2%)	■	0,80 (0,60; 1,06)
Czas do pierwszej lub kolejnych HHF	118 [^]	bd.	154 [^]	bd.	0,78 (0,59; 1,05)

[^] całkowita liczba zdarzeń

W okresie obserwacji o medianie 2 lat, w grupie leczonej empagliflozyną odnotowano mniejszą liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca (n = 118) niż w grupie placebo (n = 154), obserwowana redukcja ryzyka HHF nie była jednak istotna statystycznie: HR = 0,78 (95% CI: 0,59; 1,05). Także ryzyko wystąpienia pierwszej HHF było liczbowo niższe w grupie EMPA, w porównaniu z grupą kontrolną,

jednak częstość tego zdarzenia była niska w obu porównywanych grupach i redukcja ryzyka nie była statystycznie istotna: 2,7% vs 3,2%; HR = 0,80 (95% CI: 0,60; 1,06).

5.4.4 Hospitalizacja, bez względu na przyczynę

5.4.4.1 Czas do pierwszej lub kolejnych hospitalizacji

5.4.4.1.1 Analiza w populacji ITT

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

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

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych

W okresie obserwacji o medianie 2 lat, stosowanie empagliflozyny jako leczenia dodanego do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie ($p = 0,003$) zmniejszeniem ryzyka pierwszej, jak i kolejnych hospitalizacji, bez względu na ich przyczynę, o 14% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 24,8 vs 29,2 zdarzenia / 100 pacjento-lat; HR = 0,86 (95% CI: 0,78; 0,95).

5.4.4.1.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

Analiza ryzyka hospitalizacji (pierwszej i kolejnych, bez względu na przyczynę) w podgrupach została przeprowadzona dla podgrup określonych jako „kluczowe”, w tym dla poszukiwanych podgrup wyróżnionych wg wyjściowych wartości eGFR i uACR. Wyniki były dostępne w publikacji *Mayne 2024a* oraz raporcie końcowym z badania (*EMPA-KIDNEY CTR 2022*). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EMPA-KIDNEY zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT (w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych), a brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w ocenie innych punktów końcowych i w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

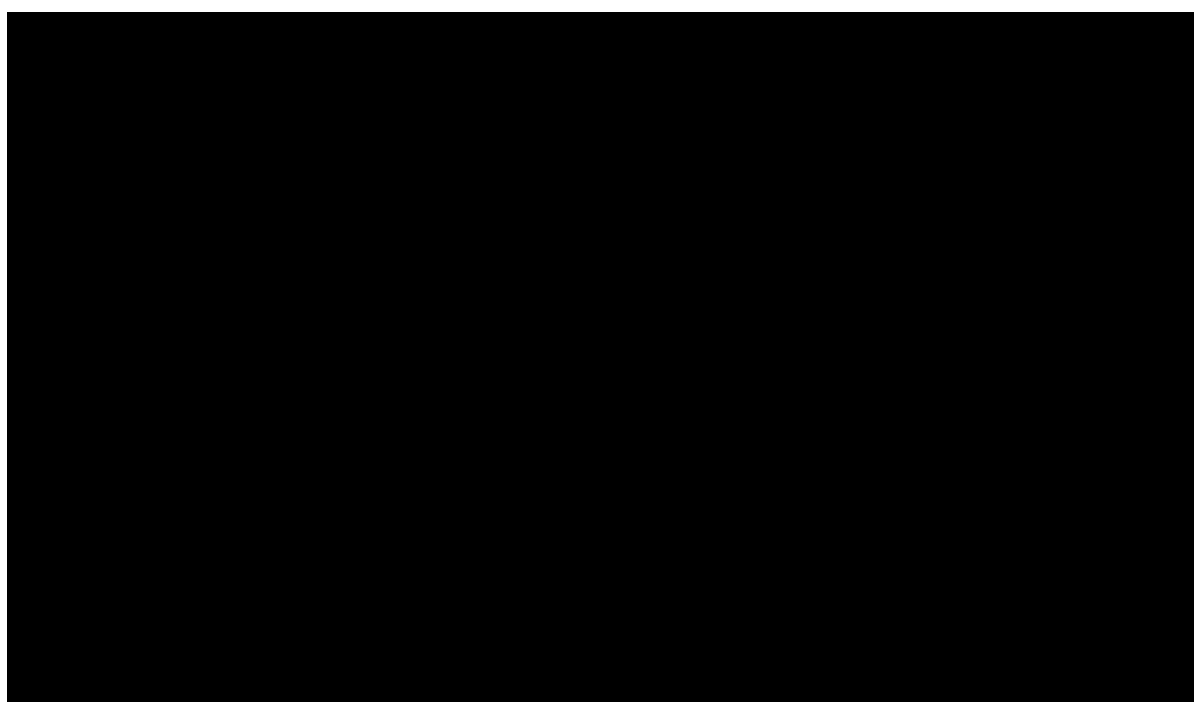
Tabela 27. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, Mayne 2024a, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Populacja	EMPA		placebo		HR (95% CI)
	n zdarzeń/N	n zdarzeń/100 p-y	n zdarzeń	n zdarzeń/100 p-y	
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	1611	24,8	1895	29,2	0,86 (0,78; 0,95)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]					
<30	██████	32,0	██████	36,3	0,88 (0,75; 1,03)
≥30 do <45	██████	22,3	██████	27,3	0,81 (0,69; 0,94)
≥45	██████	18,3	██████	21,3	0,91 (0,72; 1,14)
Wartość uACR [mg/g]					
<30	██████	24,7	██████	30,8	0,80 (0,65; 0,99)
≥30 do ≤300	██████	24,6	██████	30,5	0,83 (0,69; 0,99)
>300	██████	24,9	██████	29,7	0,89 (0,78; 1,02)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, w postaci redukcji ryzyka pierwszej, jak i kolejnych hospitalizacji, był wysoce spójny, niezależnie od wyjściowej wartości eGFR oraz wyjściowego nasilenia albuminurii. Wyniki analizy ryzyka hospitalizacji w podgrupach wg eGFR i uACR zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 10. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



5.4.4.2 Czas do pierwszej hospitalizacji

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

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

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

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ [REDACTED]

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

5.4.5 Zgon, bez względu na przyczynę

5.4.5.1 Analiza w populacji ITT

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

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

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

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

5.4.5.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

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

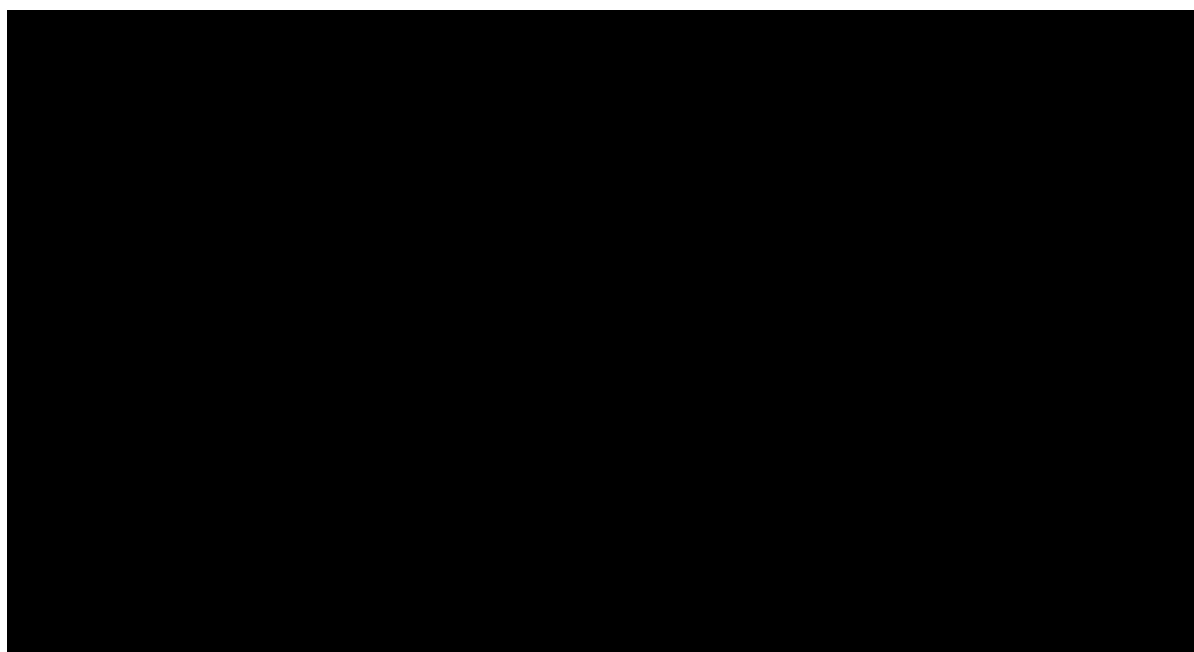
Tabela 30. Zgon, bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).

Populacja	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	148/3304 (4,5%)	167/3305 (5,1%)	0,87 (0,70; 1,08)

* obliczone na podstawie dostępnych danych

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

Wykres 11. Zgon, bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).



5.4.5.3 Zgony według przyczyn

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

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

Kategoria / przyczyna zgonu	EMPA, (N = 3304)	placebo, (N = 3305)	HR (95% CI)
Zgony, ogółem	148 (4,5%)	167 (5,1%)	0,87 (0,70; 1,08)
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych			
<u>Sercowo-naczyniowe, ogółem</u>	<u>59 (1,8%)</u>	<u>69 (2,1%)</u>	<u>0,84 (0,60; 1,19)</u>
Wieńcowe	13 (0,4%)	12 (0,4%)	1,07 (0,49; 2,35)
Inne kardiologiczne	25 (0,8%)	34 (1,0%)	0,73 (0,44; 1,22)
Udar	9 (0,3%)	6 (0,2%)	1,43 (0,51; 4,03)

Kategoria / przyczyna zgonu	EMPA, (N = 3304)	placebo, (N = 3305)	HR (95% CI)
Inne sercowo-naczyniowe	2 (0,1%)	6 (0,2%)	0,30 (0,06; 1,53)
Przypuszczalnie sercowo-naczyniowe	10 (0,3%)	11 (0,3%)	0,87 (0,37; 2,06)
Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe			
<u>Inne niż sercowo-naczyniowe, ogółem</u>	<u>89 (2,7%)</u>	<u>98 (3,0%)</u>	<u>0,89 (0,67; 1,18)</u>
Choroba nerek	4 (0,1%)	4 (0,1%)	0,90 (0,22; 3,66)
Zakażenie	36 (1,1%)	47 (1,4%)	0,75 (0,48; 1,16)
Nowotwór złośliwy	28 (0,8%)	24 (0,7%)	1,14 (0,66; 1,96)
Inne przyczyny medyczne	14 (0,4%)	17 (0,5%)	0,81 (0,40; 1,64)
Inne przyczyny niemedyczne	7 (0,2%)	6 (0,2%)	1,18 (0,39; 3,52)

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

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

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

5.4.6 Progresja choroby nerek

5.4.6.1 Analiza w populacji ITT

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

Tabela 32. Progresja choroby nerek – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024*).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
Progresja choroby nerek (szyłkowa niewydolność nerek [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ² lub trwały spadek eGFR o ≥40% lub zgon z przyczyn nerkowych)	384 (11,6%)	6,09	504 (15,2%)	8,09	0,71 (0,62; 0,81)
Składowe złożonego punktu końcowego					
Szyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki)	108 (3,3%)	■	158 (4,8%)	■	0,67 (0,52; 0,85)
Trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ²	116 (3,5%)	■	167 (5,1%)	■	0,69 (0,54; 0,87)
Trwały spadek wartości eGFR o ≥40% względem wartości wyjściowej	359 (10,9%)	5,67	474 (14,3%)	7,58	0,70 (0,61; 0,81)
Zgon z przyczyn nerkowych	4 (0,1%)	■	4 (0,1%)	■	0,90 (0,22; 3,66) p ≥0,05 [^]
Warianty złożonego punktu końcowego (ocena wg alternatywnych definicji)					
Szyłkowa niewydolność nerek, trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ² lub zgon z przyczyn nerkowych	158 (4,8%)	2,47	221 (6,7%)	3,47	0,69 (0,56; 0,85)

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

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

Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do wszystkich składowych opisanego, złożonego punktu końcowego. Pacjenci leczeni empagliflozyną byli istotnie mniej narażeni na ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (czyli rzadziej wymagali rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego) – o 33% względem grupy kontrolnej: 3,3% vs 4,8%; HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,85). Także istotnie rzadziej w grupie EMPA odnotowywano trwały spadek wartości eGFR do <10 ml/min/1,73 m² (redukcja ryzyka o 31% względem grupy kontrolnej: 3,5% vs 5,1%; HR = 0,69 [05% CI: 0,54; 0,87]) oraz trwały spadek wartości eGFR o ≥40% względem wartości wyjściowej (redukcja ryzyka o 30% względem grupy kontrolnej: 10,9% vs 14,3%; HR = 0,70 [95% CI: 0,61; 0,81]). Z kolei zgon z przyczyn nerkowych wystąpił tylko

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

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

5.4.6.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

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

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

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

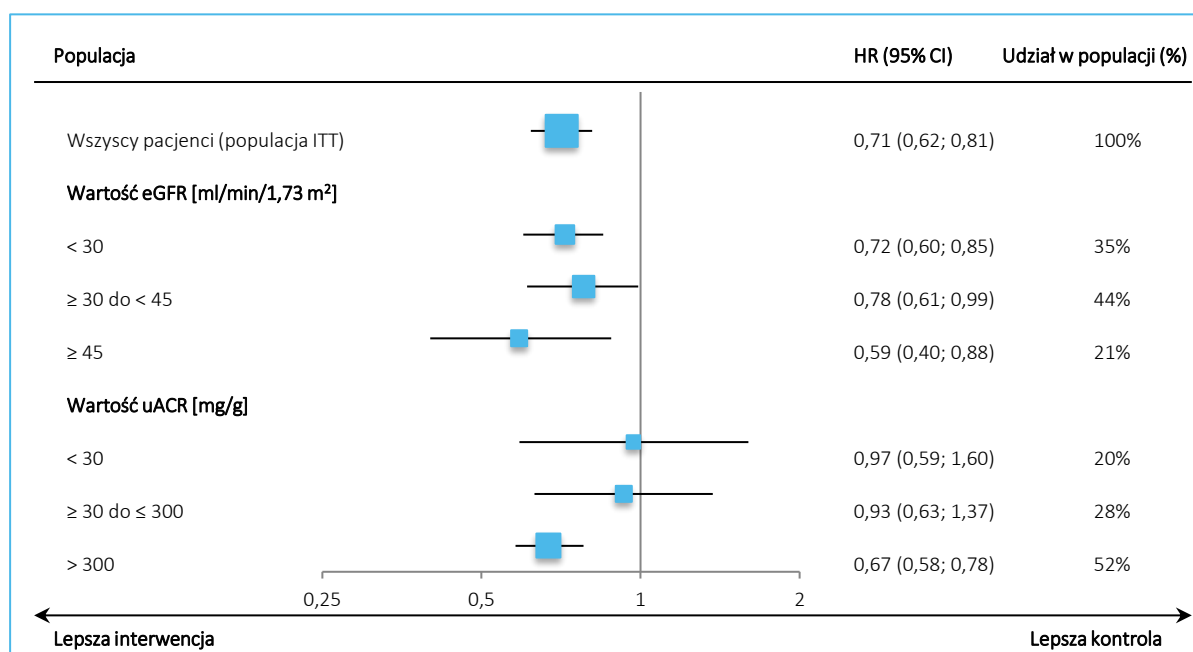
* obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, w postaci redukcji ryzyka progresji choroby nerek, był spójny w subpopulacjach pacjentów wyróżnionych na podstawie wyjściowej wartości eGFR. Z kolei analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej wartości wskaźnika uACR wskazywała na możliwość uzyskiwania większej korzyści z leczenia empagliflozyną, w postaci redukcji ryzyka

progresji choroby nerek, wśród chorych z bardziej nasiloną albuminurią: największą korzyść (HR = 0,67) obserwowano u chorych z uACR >300 mg/g, znacznie mniejszą (HR = 0,93) – w podgrupie z uACR w zakresie 30–300 mg/g, natomiast w podgrupie z uACR <30 mg/g wartość HR była bliska braku efektu (HR = 0,97). Jednocześnie w obu podgrupach z uACR ≤300 mg/g wystąpiła mała liczba ocenianych zdarzeń, co utrudnia miarodajną ocenę wpływu empagliflozyny na zdarzenia progresji choroby nerek w tych podgrupach.

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

Wykres 12. Progresja choroby nerek – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).



5.4.7 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

5.4.7.1 Analiza w populacji ITT

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

Tabela 34. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

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

W okresie obserwacji o medianie 2 lat, odnotowano zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych niewielkiej liczby pacjentów w obu porównywanych grupach badania EMPA-KIDNEY – 1,8% vs 2,1%, odpowiednio w grupach EMPA i placebo. Obserwowane liczbowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia ocenianego punktu końcowego u pacjentów leczonych empagliflozyną, o 16% względem grupy kontrolnej, nie było istotne statystycznie: HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,19). Niewielkie odsetki chorych ograniczyły możliwość statystycznego potwierdzenia opisywanej różnicy.

5.4.7.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

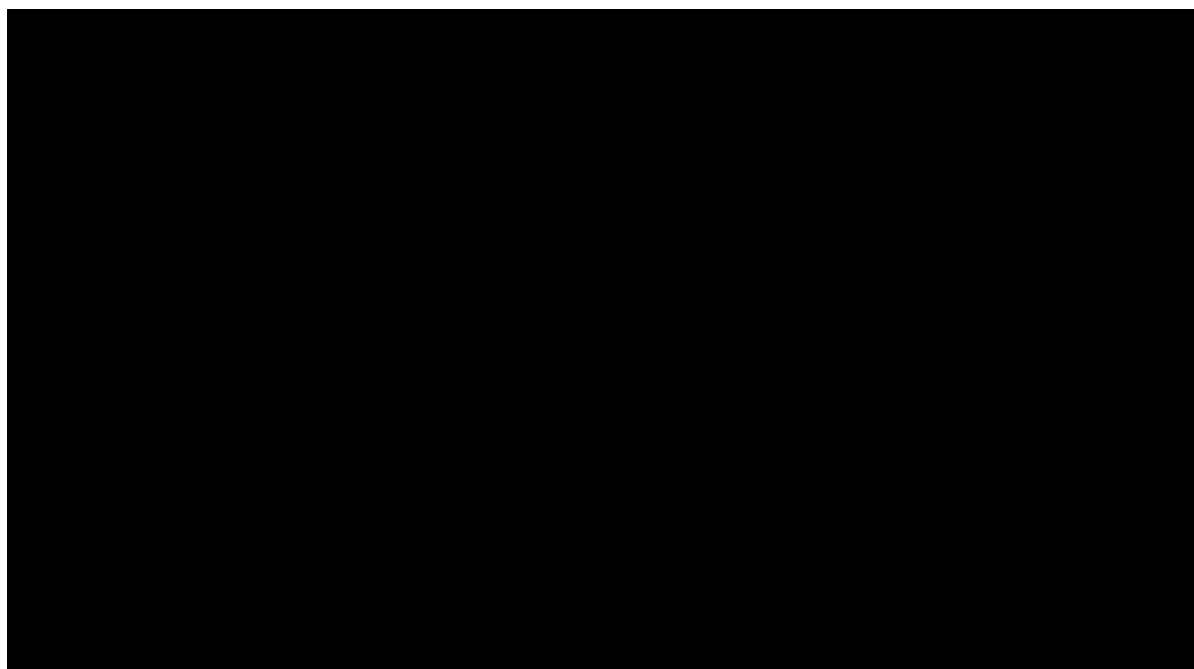
Analiza ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w podgrupach została przeprowadzona dla podgrup określonych jako „kluczowe”, w tym dla poszukiwanych podgrup wyróżnionych wg wyjściowych wartości eGFR i uACR. Wyniki były dostępne w raporcie końcowym z badania (EMPA-KIDNEY CTR 2022). Analizując wyniki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

Tabela 35. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Populacja	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	59/3304 (1,8%)	69/3305 (2,1%)	0,84 (0,60; 1,19)

Populacja	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	HR (95% CI)
^			

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



5.4.8 Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

5.4.8.1 Analiza w populacji ITT

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

Tabela 36. Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

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

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

5.4.8.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

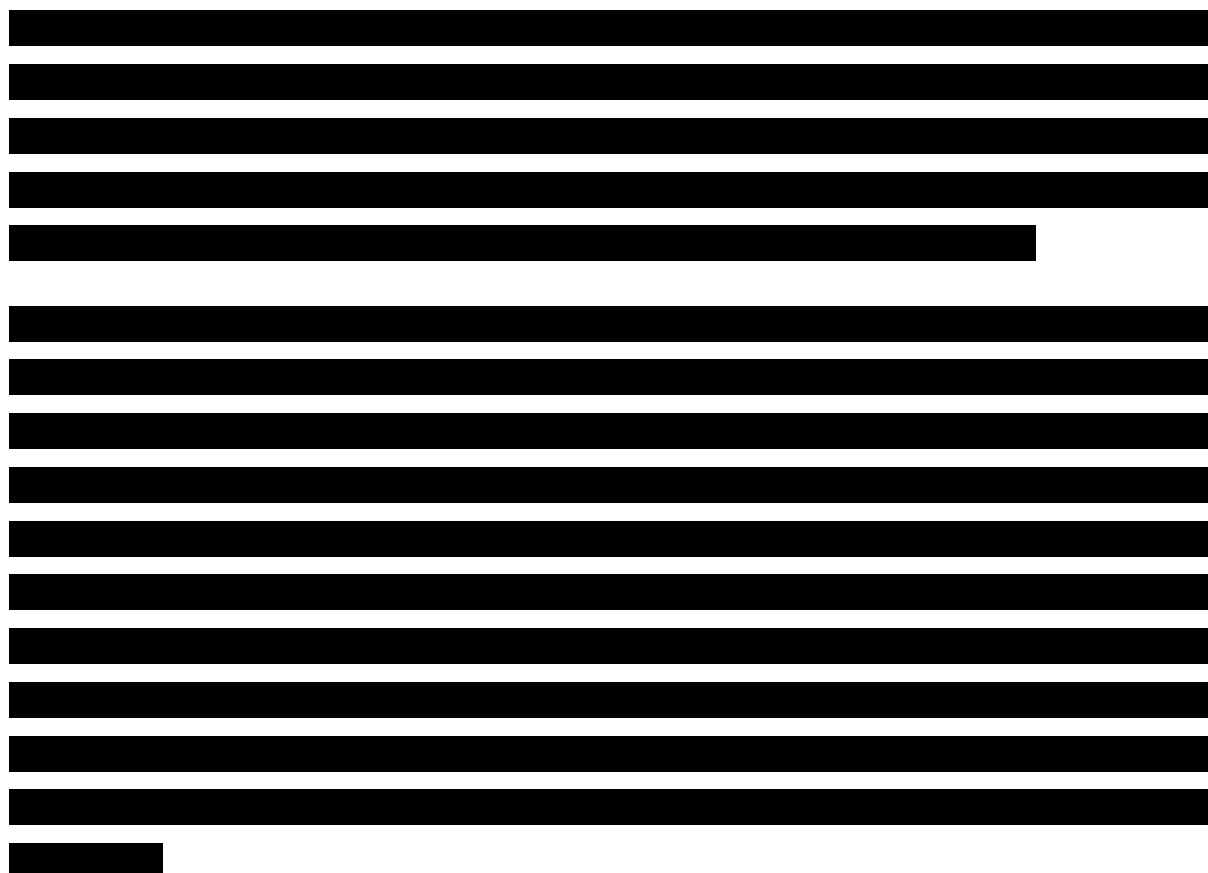
Analiza ryzyka schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w podgrupach została przeprowadzona dla podgrup określonych jako „kluczowe”, w tym dla poszukiwanych podgrup wyróżnionych wg wyjściowych wartości eGFR i uACR. Wyniki były dostępne w raporcie końcowym z badania (EMPA-KIDNEY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

Tabela 37. Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Populacja	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	163/3304 (4,9%)	217/3305 (6,6%)	0,73 (0,59; 0,89)

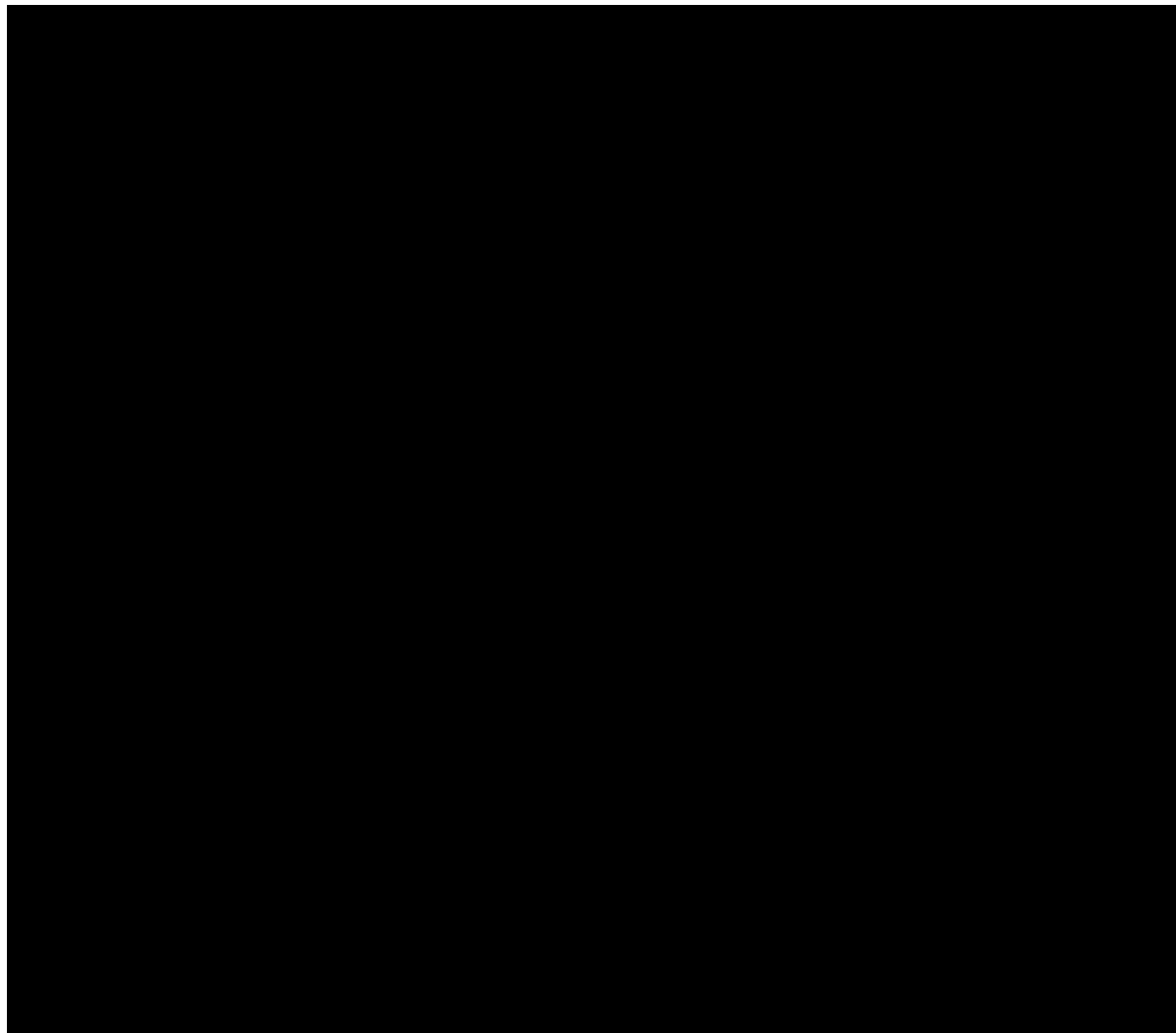
Populacja	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	HR (95% CI)

* obliczono na podstawie dostępnych danych



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

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



5.4.9 Schyłkowa niewydolność nerek

5.4.9.1 Analiza w populacji ITT

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

Tabela 38. Schyłkowa niewydolność nerek – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

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

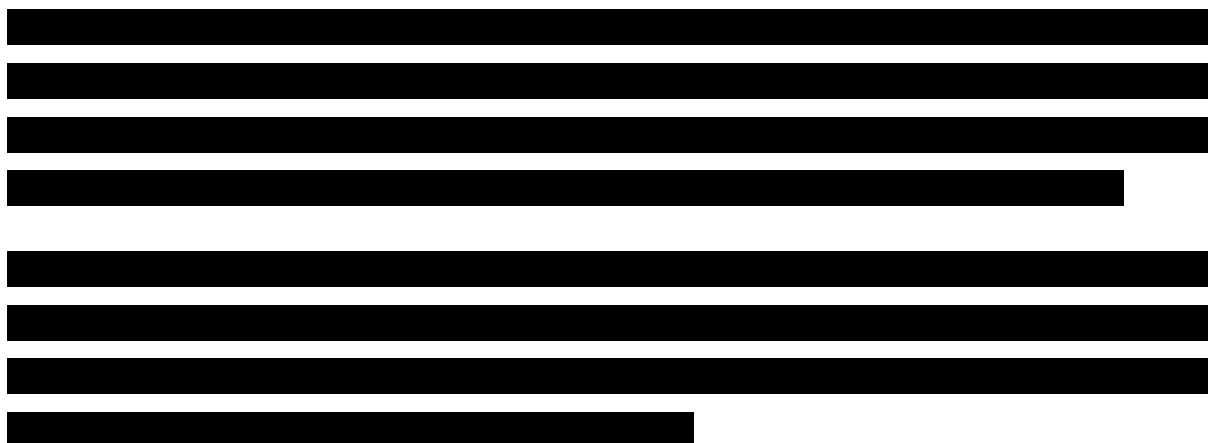
W badaniu EMPA-KIDNEY, w okresie obserwacji o medianie 2 lat, leczenie empagliflozyną dodane do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby nerek do schyłkowej niewydolności nerek, o 33% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 3,3%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

5.4.9.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

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

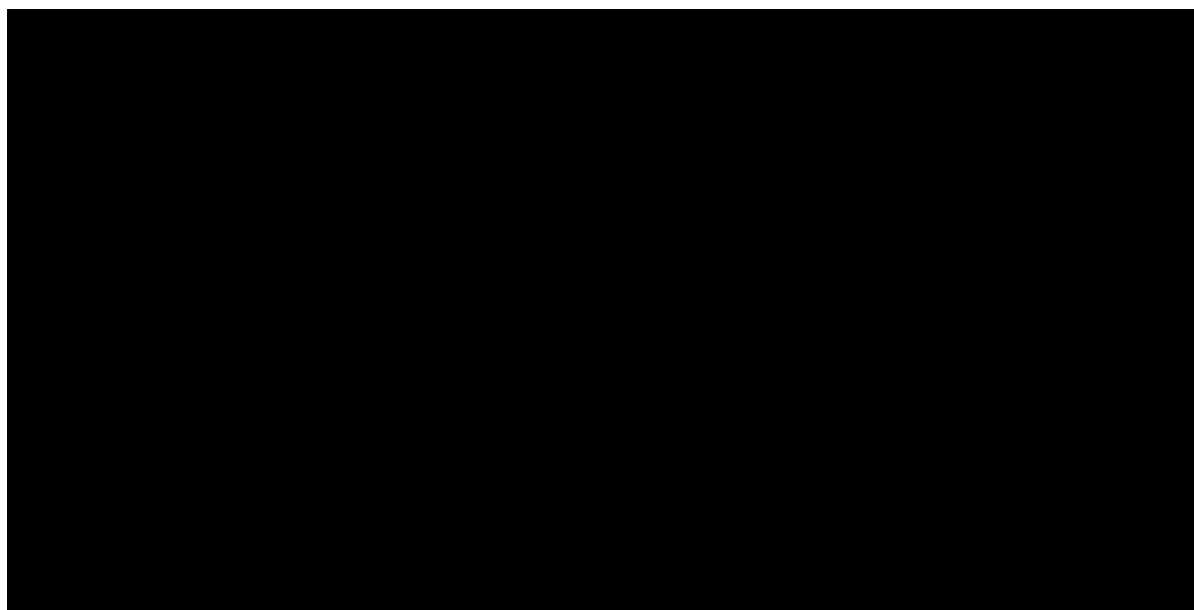
Tabela 39. Schyłkowa niewydolność nerek – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (EMPA-KIDNEY CTR 2022).

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



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

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



5.4.10 Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon

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

Tabela 40. Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

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

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

5.4.11 Progresja choroby nerek lub zgon

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

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

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

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

5.4.12 Zmiana wartości eGFR

5.4.12.1 Analiza w populacji ITT

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

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

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

Tabela 42. Średnioroczna zmiana wartości eGFR – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).

Punkt końcowy	Średnia zmiana (SD*)		MD (95% CI)	RMD (95% CI) [%]
	EMPA (N = 3304)	placebo (N = 3305)		
Średnioroczna zmiana wartości eGFR – całkowita, tj. od wartości wyjściowej do końcowej wizyty w okresie obserwacji (<i>total slope</i>) [ml/min/1,73 m ² /rok]	-2,16 (4,60)	-2,92 (4,60)	0,75 (0,54; 0,96)	-26% (-33%;-19%)
Średnioroczna zmiana wartości eGFR – w leczeniu przewlekłym, tj. od ukończenia 2. miesiąca leczenia/obserwacji do końcowej wizyty w okresie obserwacji (<i>long-term/chronic slope</i>) [ml/min/1,73 m ² /rok]	-1,37 (4,60)	-2,75 (4,60)	1,37 (1,16; 1,59)	-50% (-58%;-42%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

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

Ogółem, w całym okresie obserwacji, odnotowano średnioroczny spadek eGFR (*total slope*) o 2,16 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej empagliflozyną i o 2,92 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej. Średnia różnica w ubytku eGFR pomiędzy grupami, o wielkości 0,75 (95% CI: 0,54; 0,96) ml/min/1,73 m²/rok na korzyść empagliflozyny, była istotna statystycznie i przekładała się na średnie względne spowolnienie spadku eGFR u leczonych EMPA o 26% (95% CI: 19%; 33%), w stosunku do placebo.

W odniesieniu do spadku eGFR w trakcie leczenia, od momentu ukończenia 2 miesięcy leczenia empagliflozyną/placebo (*long-term slope/chronic slope*), średnioroczny spadek wartości eGFR wynosił 1,37 ml/min/1,73 m² u leczonych empagliflozyną i 2,75 ml/min/1,73 m² w grupie przyjmującej placebo.

Średnia różnica w ubytku eGFR pomiędzy grupami, o wielkości 1,37 (95% CI: 1,16; 1,59) ml/min/1,73 m²/rok na korzyść empagliflozyny, była istotna statystycznie i przekładała się na średnie względne spowolnienie spadku eGFR u leczonych EMPA o 50% (95% CI: 42%; 58%), w stosunku do placebo..

Przyjmując za zmianę istotną klinicznie średnioroczną redukcję GFR o >0,5–1,0 ml/min/1,73 m² (kryterium ustalone w wyniku warsztatów naukowych, przeprowadzonych pod auspicjami *National Kidney Foundation*, we współpracy z FDA i EMA; *Levey 2020*; patrz również: *APD Jardiance 2024*), zarówno spowolnienie spadku eGFR w całym okresie obserwacji (*total slope* – 0,75 ml/min/1,73 m²/rok), jak i w okresie wykluczającym 2 początkowe miesiące terapii (*long-term slope* – 1,37 ml/min/1,73 m²/rok) w wyniku dodania empagliflozyny do leczenia standardowego wykazane w badaniu EMPA-KIDNEY, stanowią korzystne różnice istotne klinicznie.

Ponadto, w przeprowadzonych w ramach badania EMPA-KIDNEY analizach wrażliwości przeprowadzono ocenę stabilności wyników oceny eGFR w przypadku wykorzystania wyłącznie wyników pomiarów dokonanych u pacjentów pozostających w leczeniu (analiza *on-treatment*) oraz z wykorzystaniem wyników oceny CrCl w lokalnych laboratoriach (*Staplin 2023*). Wyniki wspomnianych analiz wrażliwości zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Średnioroczna zmiana wartości eGFR – analizy wrażliwości; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Staplin 2023*).

Wariant analizy wrażliwości	Średnia zmiana (SE)		MD (95% CI)	RMD (95% CI) [%]
	EMPA	placebo		
Zmiana całkowita (<i>total slope</i>) [N = bd.]				
Wyłącznie pomiary <i>on-treatment</i>	-2,20 (0,08)	-2,85 (0,08)	0,65 (0,43; 0,86)	-23% (-30%;-15%)
Ocena CrCl w lokalnych laboratoriach	-1,90 (0,08)	-2,71 (0,08)	0,81 (0,59; 1,03)	-30% (-38%;-22%)
Zmiana w leczeniu przewlekłym (<i>long-term/chronic slope</i>) [N = bd.]				
Wyłącznie pomiary <i>on-treatment</i>	-1,43 (0,08)	-2,78 (0,08)	1,35 (1,12; 1,58)	-49% (-57%;-40%)
Ocena CrCl w lokalnych laboratoriach	-1,20 (0,08)	-2,65 (0,08)	1,45 (1,22; 1,68)	-55% (-63%;-46%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki analiz wrażliwości potwierdziły, że efekt istotnego spowolnienia spadku eGFR związanego z leczeniem empagliflozyną, w stosunku do placebo, występuje także w przypadku uwzględnienia wyłącznie danych z okresu leczenia, jak również w analizach przeprowadzonych wyłącznie na podstawie wyników oceny CrCl w laboratoriach lokalnych.

5.4.12.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

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

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

Populacja		EMPA		placebo		MD (95% CI)	RMD (95% CI) [%]
		N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)		
Zmiana całkowita (total slope)							
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)		3304	-2,16 (4,60)	3305	-2,92 (4,60)	0,75 (0,54; 0,96)	-26% (-33%;-19%)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]							
Analiza zaplanowana	<30	1131	-2,12 (4,37)	1151	-2,64 (4,41)	0,51 (0,15; 0,87)	bd.
	≥30 do <45	1467	-1,86 (4,21)	1461	-2,59 (4,20)	0,73 (0,42; 1,05)	bd.
	≥45	706	-2,83 (4,25)	693	-4,04 (4,48)	1,21 (0,76; 1,67)	-30% (-41%;-19%)
Analiza post-hoc (w węższych przedziałach) [^]	<20	█	-2,84 (4,55)	█	-3,27 (4,58)	0,43 (-0,70; 1,56)	-13% (-48%; 21%)
	20 do <30	█	-2,04 (4,44)	█	-2,56 (4,47)	0,52 (0,14; 0,90)	-20% (-35%;-5%)
	30 do <45	█	-1,86 (4,21)	█	-2,6 (4,2)	0,73 (0,42; 1,05)	-28% (-40%;-16%)
	≥45	706	-2,83 (4,25)	693	-4,04 (4,48)	1,21 (0,76; 1,67)	-30% (-41%;-19%)
Wartość uACR [mg/g]							
Analiza zaplanowana	<30	665	-0,72 (4,13)	663	-0,88 (4,12)	0,17 (-0,27; 0,60)	-18% (-65%; 29%)
	≥30 do ≤300	927	-1,19 (3,96)	937	-1,64 (3,98)	0,46 (0,09; 0,83)	-28% (-49%;-6%)
	>300	1712	-3,22 (4,14)	1705	-4,42 (4,13)	1,19 (0,92; 1,47)	bd.
Analiza post-hoc (w węższych przedziałach) [†]	<30	665	-0,72 (3,87)	663	-0,88 (3,86)	0,16 (-0,26; 0,57)	-18% (-65%; 29%)
	≥30 do ≤300	927	-1,19 (3,96)	937	-1,64 (3,98)	0,45 (0,10; 0,81)	-28% (-49%;-6%)
	>300 do <1000 (N = 1664)	bd.	-2,17 (nd.)	bd.	-2,89 (nd.)	0,72 (0,35; 1,10)	-25% (-38%;-12%)
	1000 do <2000 (N = 953)	bd.	-3,31 (nd.)	bd.	-4,82 (nd.)	1,52 (1,02; 2,01)	-31% (-42%;-21%)
	≥2000 (N = 800)	bd.	-5,6 (nd.)	bd.	-7,1 (nd.)	1,49 (0,92; 2,06)	-21% (-29%;-13%)

Populacja	EMPA		placebo		MD (95% CI)	RMD (95% CI) [%]	
	N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)			
Zmiana w leczeniu przewlekłym (<i>long-term/chronic slope</i>)							
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	3304	-1,37 (4,60)	3305	-2,75 (4,60)	1,37 (1,16; 1,59)	-50% (-58%;-42%)	
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]							
Analiza zaplanowana	<30	1131	-1,84 (4,71)	1151	-2,85 (4,75)	1,01 (0,63; 1,39)	bd.
	≥30 do <45	1467	-1,18 (4,60)	1461	-2,5 (4,59)	1,32 (0,99; 1,65)	bd.
	≥45	706	-1,58 (4,52)	693	-3,6 (4,48)	2,01 (1,53; 2,49)	-56% (-69%;-43%)
Analiza <i>post-hoc</i> (w węższych przedziałach)†	<20	■	-3,08 (4,88)	■	-3,77 (4,92)	0,69 (-0,51; 1,88)	-18% (-50%; 13%)
	20 do <30	■	-1,7 (4,44)	■	-2,73 (4,47)	1,03 (0,63; 1,42)	-38% (-52%;-23%)
	30 do <45	■	-1,18 (4,6)	■	-2,5 (4,59)	1,32 (0,99; 1,65)	-53% (-66%;-40%)
	≥45	706	-1,58 (4,52)	693	-3,59 (4,48)	2,01 (1,53; 2,49)	-56% (-69%;-43%)
Wartość uACR [mg/g]							
Analiza zaplanowana	<30	665	-0,11 (4,38)	663	-0,89 (4,12)	0,78 (0,32; 1,23)	-86% (-136%;-36%)
	≥30 do ≤300	927	-0,49 (4,26)	937	-1,69 (4,29)	1,20 (0,81; 1,59)	-71% (-93%;-49%)
	>300	1712	-2,35 (4,55)	1705	-4,11 (4,54)	1,76 (1,46; 2,05)	bd.
Analiza <i>post-hoc</i> (w węższych przedziałach)‡	<30	665	-0,11 (4,13)	663	-0,88 (4,12)	0,76 (0,32; 1,20)	-86% (-136%;-36%)
	≥30 do ≤300	927	-0,49 (4,26)	937	-1,68 (4,29)	1,19 (0,81; 1,56)	-71% (-93%;-49%)
	>300 do <1000 (N = 1664)	bd.	-1,42 (nd.)	bd.	-2,78 (nd.)	1,35 (0,95; 1,76)	-49% (-63%;-34%)
	1000 do <2000 (N = 953)	bd.	-2,43 (nd.)	bd.	-4,57 (nd.)	2,14 (1,61; 2,67)	-47% (-58%;-35%)
	≥2000 (N = 800)	bd.	-4,54 (nd.)	bd.	-6,36 (nd.)	1,82 (1,20; 2,44)	-29% (-38%;-19%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ p interakcji dla różnic bezwzględnych = 0,023, p interakcji dla różnic względnych = 0,22 (*Staplin 2023*);

† p interakcji dla różnic bezwzględnych <0,0001, p interakcji dla różnic względnych = 0,50 (*Staplin 2023*);

‡ p interakcji dla różnic bezwzględnych = 0,0013, p interakcji dla różnic względnych = 0,012 (*Staplin 2023*);

£ p interakcji dla różnic bezwzględnych <0,0001, p interakcji dla różnic względnych <0,0001 (*Staplin 2023*)

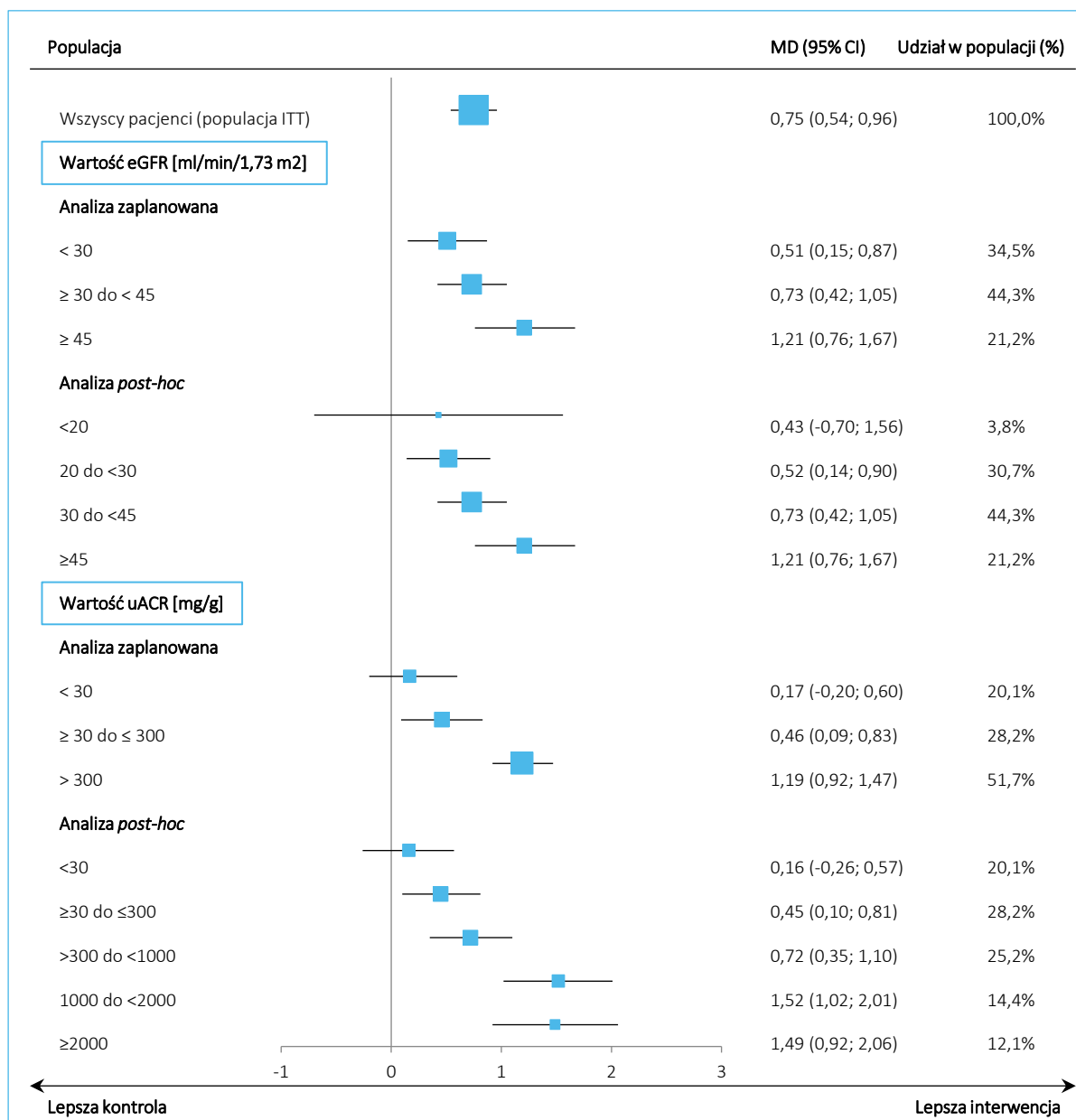
Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, w postaci spowolnienia tempa spadku eGFR, był uzyskiwany w analizowanych subpopulacjach pacjentów z PChN niezależnie od wyjściowego ubytku eGFR i wartości uACR. Bezwzględne różnice w spadku wartości eGFR pomiędzy empagliflozyną a placebo były największe w podgrupach pacjentów, w których ubytek eGFR pogłębia się najszybciej, tj. u chorych z większą wyjściową wartością eGFR lub bardziej nasiloną albuminurią. Jednocześnie jednak u chorych z najmniej nasiloną albuminurią, u których bazowy, oczekiwany spadek eGFR następuje najwolniej, zaobserwowano największe względne (procentowe) osłabienie spadku eGFR w wyniku leczenia empagliflozyną, w porównaniu z podgrupami z wyższym wyjściowym uACR. Opisywana

zależność była widoczna w całym okresie obserwacji, jednak szczególnie wyraźnie można ją zauważyć w analizie z wyłączeniem początkowego okresu leczenia (*long-term/chronic slope*).

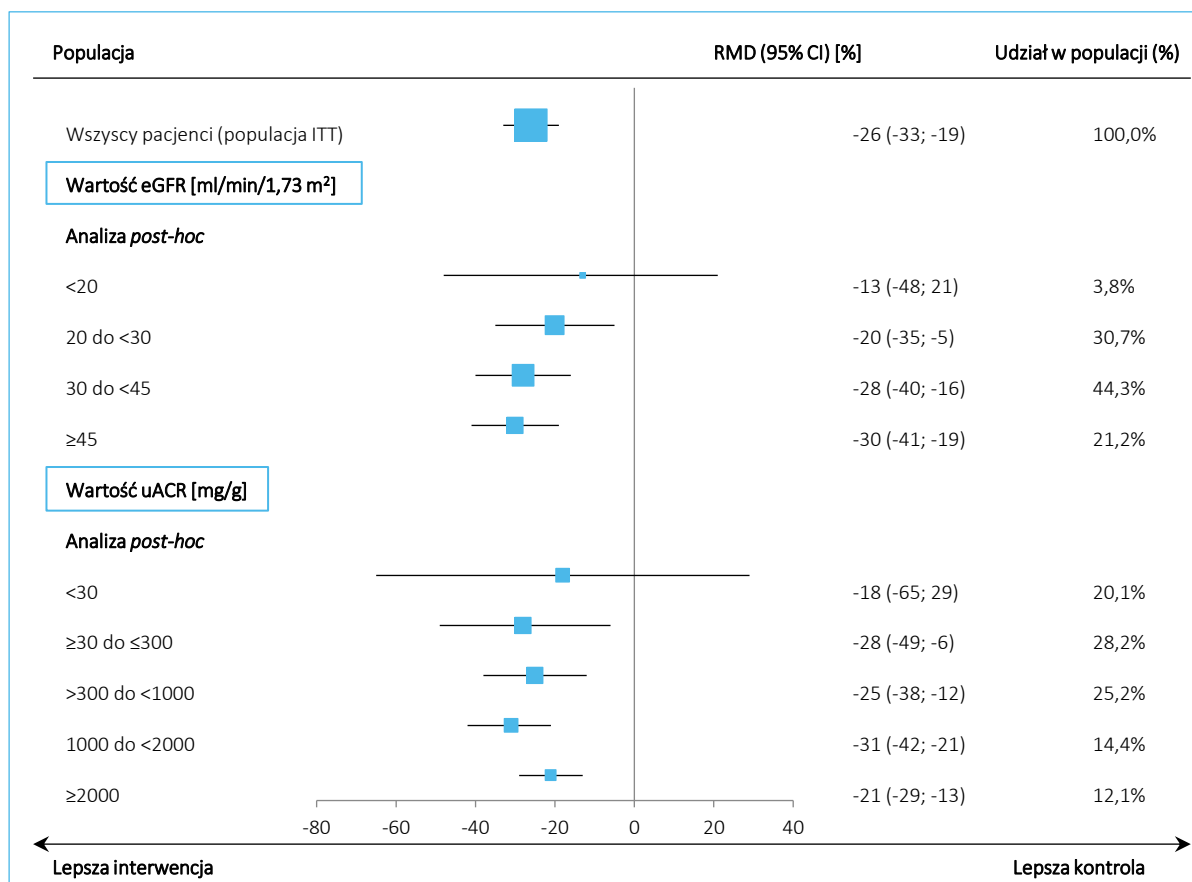
W przypadku różnicy zmian całkowitych (*total slope*) efekt dodania empagliflozyny do standardowego leczenia nie spełniał kryteriów istotności klinicznej w podgrupach z uACR <30 mg/g i z uACR w zakresie 30-300 mg/g (w obu wymienionych podgrupach MD <0,5 ml/min/1,73 m²/rok), ale po wyłączeniu z analizowanych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

Opisane wyżej wyniki w analiz w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR, dla różnic bezwzględnych i względnych pomiędzy grupami EMPA i kontrolną, zostały przedstawione na kolejnych wykresach poniżej.

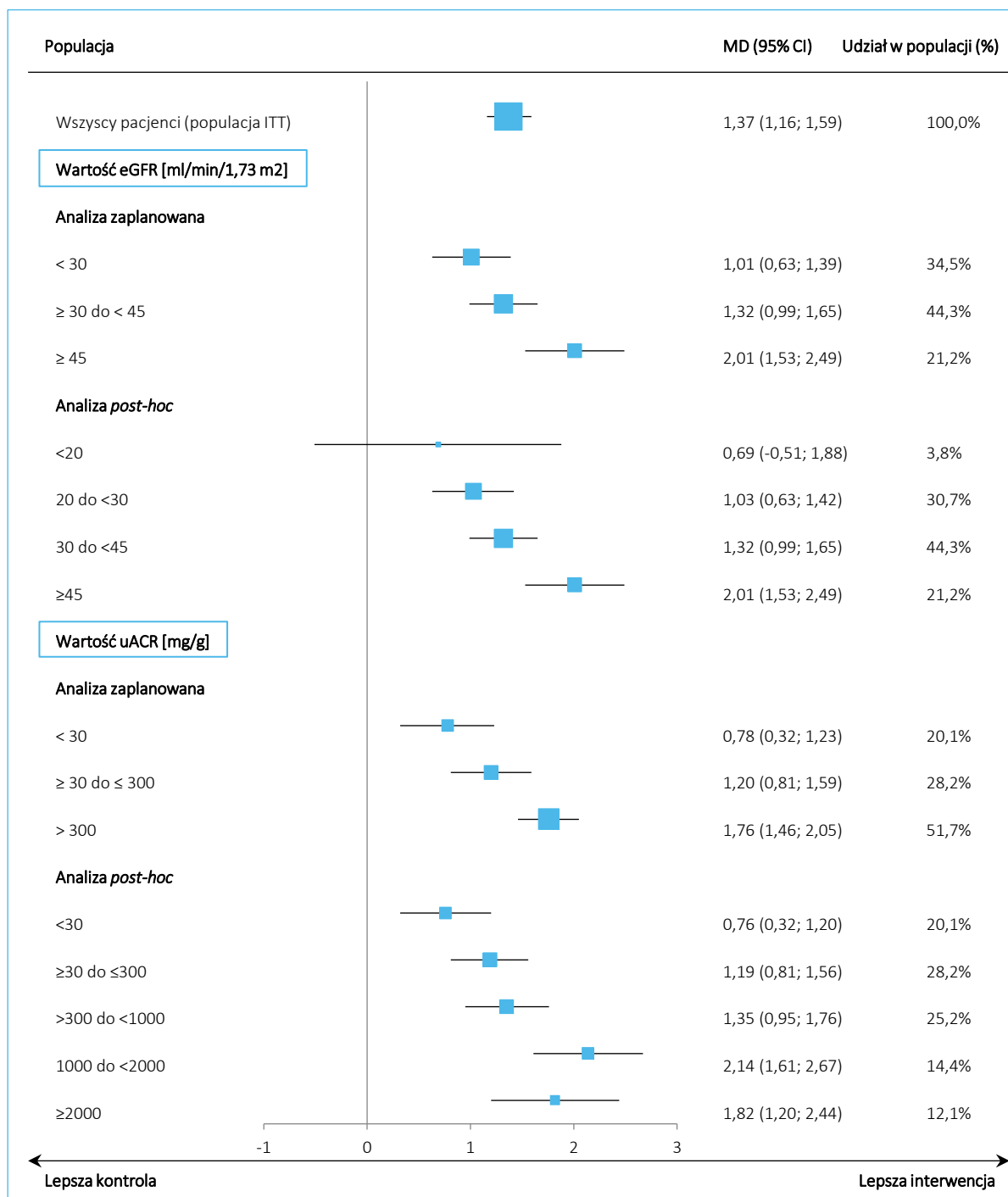
Wykres 16. Różnica bezwzględna zmian całkowitych wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] (*total slope*) – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



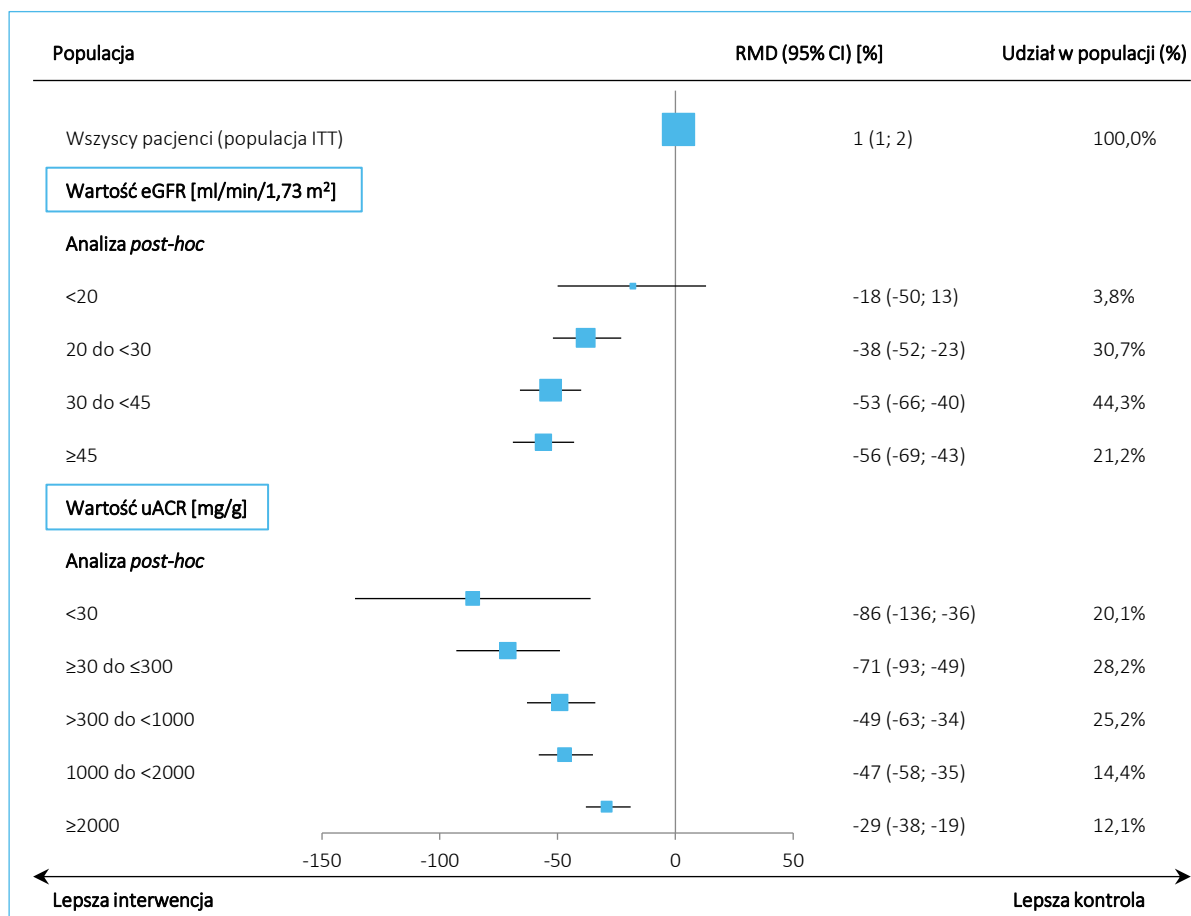
Wykres 17. Różnica względna [%] zmian całkowitych wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] (*total slope*) – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



Wykres 18. Różnica bezwzględna zmian wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] w leczeniu przewlekłym (*long-term/chronic slope*) – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



Wykres 19. Różnica względna [%] zmian wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] w leczeniu przewlekłym (*long-term/chronic slope*) – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



Ponadto, w przeprowadzonych w ramach badania EMPA-KIDNEY analizach wrażliwości przeprowadzono ocenę stabilności wyników oceny eGFR w przypadku wykorzystania wyłącznie wyników pomiarów dokonanych u pacjentów pozostających w leczeniu (analiza *on-treatment*) oraz z wykorzystaniem wyników oceny CrCl w lokalnych laboratoriach (*Staplin 2023*). Wyniki wspomnianych analiz wrażliwości, z wyodrębnieniem podgrup wg wyjściowych wartości eGFR i uACR zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Średnioroczna zmiana wartości eGFR – analizy wrażliwości w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Staplin 2023).

Wariant analizy wrażliwości	Średnia zmiana (SE)		MD (95% CI)	RMD (95% CI) [%]
	EMPA	placebo		
Zmiana całkowita (total slope) [N = bd.]				
Wyłącznie pomiary on-treatment				
Cała populacja on-treatment	-2,20 (0,08)	-2,85 (0,08)	0,65 (0,43; 0,86)	-23% (-30%;-15%)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²][^]				
<30	-2,16 (0,13)	-2,53 (0,13)	0,37 (-0,00; 0,74)	-14% (-29%; 0%)
≥30 do <45	-1,86 (0,12)	-2,56 (0,12)	0,70 (0,38; 1,02)	-27% (-40%;-15%)
≥45	-2,93 (0,17)	-4,00 (0,17)	1,07 (0,60; 1,54)	-27% (-39%;-15%)
Wartość uACR [mg/g]^{^^}				
<30	-0,76 (0,16)	-0,87 (0,16)	0,11 (-0,33; 0,56)	-13% (-64%; 38%)
≥30 do ≤300	-1,30 (0,14)	-1,60 (0,14)	0,29 (-0,09; 0,68)	-18% (-42%; 6%)
>300	-3,21 (0,10)	-4,34 (0,10)	1,12 (0,84; 1,41)	-26% (-33%;-19%)
Ocena CrCl w lokalnych laboratoriach				
Cała dostępna populacja	-1,90 (0,08)	-2,71 (0,08)	0,81 (0,59; 1,03)	-30% (-38%;-22%)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²][†]				
<30	-1,98 (0,14)	-2,68 (0,13)	0,70 (0,33; 1,07)	-26% (-40%;-12%)
≥30 do <45	-1,61 (0,12)	-2,33 (0,12)	0,72 (0,40; 1,04)	-31% (-45%;-17%)
≥45	-2,36 (0,17)	-3,60 (0,17)	1,23 (0,76; 1,70)	-34% (-47%;-21%)
Wartość uACR [mg/g]^{††}				
<30	-0,21 (0,16)	-0,57 (0,16)	0,37 (-0,08; 0,82)	-64% (-142%; 15%)
≥30 do ≤300	-0,91 (0,14)	-1,35 (0,14)	0,44 (0,06; 0,82)	-32% (-61%;-4%)
>300	-3,06 (0,10)	-4,27 (0,10)	1,22 (0,93; 1,50)	-28 (-35%;-22%)
Zmiana w leczeniu przewlekłym (long-term/chronic slope) [N = bd.]				
Wyłącznie pomiary on-treatment				
Wyłącznie pomiary on-treatment	-1,43 (0,08)	-2,78 (0,08)	1,35 (1,12; 1,58)	-49% (-57%;-40%)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²][‡]				
<30	-1,85 (0,14)	-2,74 (0,14)	0,89 (0,50; 1,28)	-33% (-47%;-18%)
≥30 do <45	-1,10 (0,12)	-2,49 (0,12)	1,39 (1,05; 1,73)	-56% (-69%;-42%)
≥45	-1,55 (0,18)	-3,51 (0,18)	1,96 (1,46; 2,46)	-56% (-70%;-42%)
Wartość uACR [mg/g]^{‡‡}				
<30	-0,17 (0,17)	-0,98 (0,17)	0,81 (0,33; 1,29)	-82% (-131%;-34%)
≥30 do ≤300	-0,61 (0,15)	-1,69 (0,15)	1,08 (0,68; 1,49)	-64% (-88%;-40%)
>300	-2,35 (0,11)	-4,12 (0,11)	1,76 (1,46; 2,07)	-43% (-50%;-35%)

Wariant analizy wrażliwości	Średnia zmiana (SE)		MD (95% CI)	RMD (95% CI) [%]
	EMPA	placebo		
Ocena CrCl w lokalnych laboratoriach				
Cała dostępna populacja	-1,20 (0,08)	-2,65 (0,08)	1,45 (1,22; 1,68)	-55% (-63%;-46%)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²][£]				
<30	-1,73 (0,14)	-2,86 (0,14)	1,13 (0,74; 1,52)	-39% (-53%;-26%)
≥30 do <45	-0,95 (0,12)	-2,31 (0,12)	1,36 (1,02; 1,70)	-59% (-74%;-44%)
≥45	-1,21 (0,18)	-3,25 (0,18)	2,05 (1,55; 2,54)	-63% (-78%;-48%)
Wartość uACR [mg/g]^{££}				
<30	0,39 (0,17)	-0,61 (0,17)	1,00 (0,52; 1,48)	-165% (-244%;-86%)
≥30 do ≤300	-0,28 (0,15)	-1,42 (0,15)	1,14 (0,74; 1,55)	-80% (-109%;-52%)
>300	-2,30 (0,11)	-4,11 (0,11)	1,81 (1,50; 2,11)	-44% (-51%;-37%)

[^] p interakcji dla różnic bezwzględnych = 0,021, p interakcji dla różnic względnych = 0,24 (Staplin 2023);

^{^^} p interakcji dla różnic bezwzględnych <0,0001, p interakcji dla różnic względnych = 0,45 (Staplin 2023);

[†] p interakcji dla różnic bezwzględnych = 0,11, p interakcji dla różnic względnych = 0,39 (Staplin 2023);

^{††} p interakcji dla różnic bezwzględnych = 0,0003, p interakcji dla różnic względnych = 0,47 (Staplin 2023);

[‡] p interakcji dla różnic bezwzględnych = 0,0009, p interakcji dla różnic względnych = 0,022 (Staplin 2023);

^{‡‡} p interakcji dla różnic bezwzględnych = 0,0003, p interakcji dla różnic względnych = 0,026 (Staplin 2023);

[£] p interakcji dla różnic bezwzględnych = 0,0064, p interakcji dla różnic względnych = 0,021 (Staplin 2023);

^{££} p interakcji dla różnic bezwzględnych = 0,0017, p interakcji dla różnic względnych = 0,0002 (Staplin 2023)

Wyniki uzyskane w analizie wrażliwości w odniesieniu do spowolnienia ubytku eGFR w podgrupach pacjentów wyróżnionych wg wyjściowych wartości eGFR lub uACR były spójne z wynikami analizy podstawowej.

5.4.13 Albuminuria

5.4.13.1 Nasilenie albuminurii (uACR)

5.4.13.1.1 Analiza w populacji ITT

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

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

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

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

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

Średnia geometryczna wartości uACR w okresie obserwacji wynosiła 202 mg/g w grupie leczonej empagliflozyną i 250 mg/g w grupie kontrolnej, czyli była o 19% niższa u leczonych empagliflozyną. Względna różnica na korzyść empagliflozyny (RMD = -19% [95% CI: -23%; -15%]) była istotna statystycznie.

Przyjmując za zmianę istotną klinicznie różnicę średnich geometrycznych uACR o >30% (kryterium ustalone w wyniku warsztatów naukowych, przeprowadzonych pod auspicjami *National Kidney Foundation*, we współpracy z FDA i EMA; Levey 2020; patrz również: *APD Jardiance 2024*) opisana wyżej różnica pomiędzy grupami nie spełnia kryterium poprawy istotnej klinicznie.

5.4.13.1.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

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

Tabela 47. Średnia geometryczna wartości uACR [mg/g] w okresie obserwacji – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, Staplin 2023).

Punkt końcowy	EMPA		placebo		RMD (95% CI) [%] p < 0,05 [†]
	N	Średnia geometryczna (SE)	N	Średnia geometryczna (SE)	
Populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki oznaczeń	3273	202 (4)	3265	250 (5)	-19% (-23%;-15%) p < 0,05 [†]
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²][^]					
<30	bd.	274 (9)	bd.	363 (12)	-25% (-31%;-18%)
≥30 do <45	bd.	136 (4)	bd.	163 (5)	-17% (-23%;-10%)

Punkt końcowy	EMPA		placebo		RMD (95% CI) [%]
	N	Średnia geometryczna (SE)	N	Średnia geometryczna (SE)	
≥45	bd.	291 (11)	bd.	343 (14)	-15% (-24%, -5%)
Wartość uACR [mg/g]†					
<30	bd.	19 (1)	bd.	20 (1)	-5% (-15%, 6%)
≥30 do ≤300	bd.	110 (4)	bd.	133 (5)	-17% (-25%, -9%)
>300	bd.	708 (19)	bd.	951 (25)	-26% (-31%, -20%)

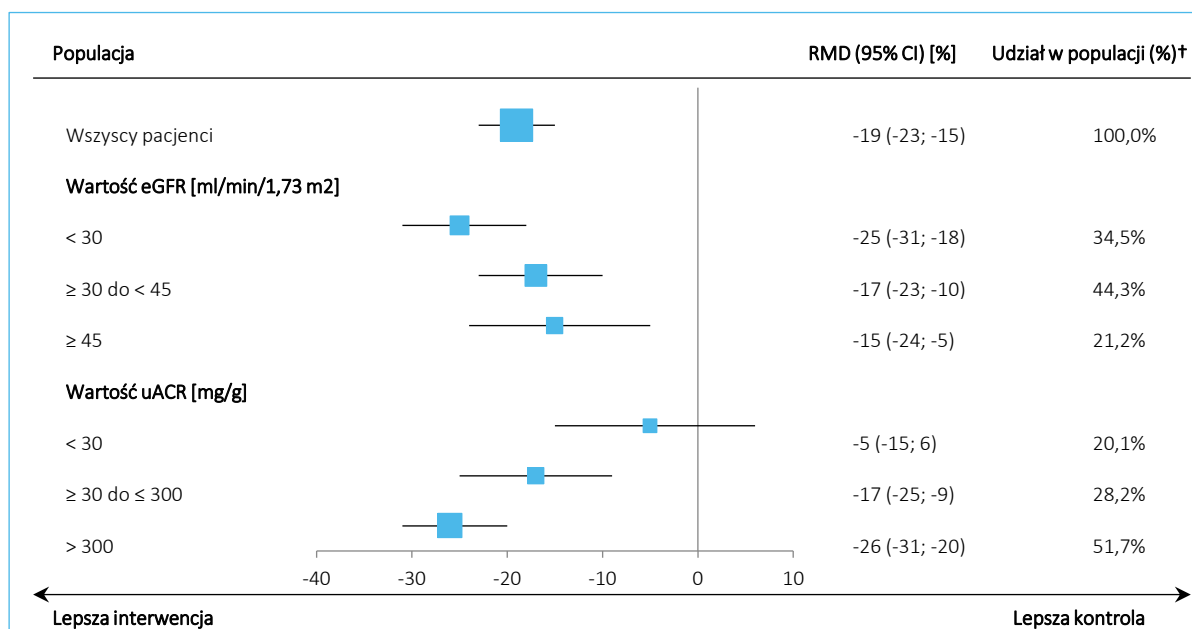
^ w publikacji *Staplin 2023* podano także wartości względnych różnic EMPA vs placebo dla podgrup wyodrębnionych *post-hoc*: eGFR <20: 5%; eGFR 20 do <30: -27%; eGFR 30 do <45: -17%; eGFR ≥45: -15%; dla podanych różnic nie podano żadnej miary rozrzutu ani wartości średnich w grupach EMPA i placebo;

† w publikacji *Staplin 2023* podano także wartości względnych różnic EMPA vs placebo dla podgrup wyodrębnionych *post-hoc*: uACR <30: -5%; 30–300: -17%; >300 do <1000: -32%; 1000 do <2000: -18%; ≥2000: -19%; dla podanych różnic nie podano żadnej miary rozrzutu ani wartości średnich w grupach EMPA i placebo

Największą względną redukcję średniej geometrycznej uACR obserwowano u chorych z największym wyjściowym ubytkiem eGFR oraz u pacjentów z największym wyjściowym nasileniem albuminurii. Niemniej efekt leczenia empagliflozyną w postaci zmniejszenia nasilenia albuminurii wystąpił we wszystkich wyróżnionych podgrupach.

Wyniki opisanej wyżej analizy podgrup przedstawiono także na wykresie poniżej.

Wykres 20. Różnica względna [%] średnich geometrycznych wartości uACR [mg/g] w okresie obserwacji – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



† z uwagi na brak danych dotyczących liczebności podgrup w ocenie uACR, na prezentowanym proporcje wielkości znaczników określono na podst. udziału analizowanych podgrup w populacji ITT

5.4.13.2

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 48.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE; ang. *MAjor Cardiovascular Event*) [dalej: 4P-MACE], zdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, analizowano w badaniu EMPA-KIDNEY jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, wśród określonych protokołem trzeciorzędowych punktów końcowych. Dodatkowo ten

punkt końcowy poddano również analizie uwzględniającej pierwsze i kolejne zdarzenia. Wyniki porównania grup EMPA i placebo, pod względem ryzyka wystąpienia 4P-MACE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE) – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, EMPA-KIDNEY CTR 2022, Preiss 2022).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do pierwszego zdarzenia	200 (6,1%)	3,15	213 (6,4%)	3,36	0,93 (0,76; 1,12)
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – całkowita liczba zdarzeń	251 [^]	bd.	290 [^]	bd.	0,90 (0,72; 1,12)

[^] całkowita liczba zdarzeń

W okresie obserwacji o medianie 2 lat, pierwsze poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) wystąpiło u 6,1% pacjentów w grupie EMPA i u 6,4% pacjentów w grupie kontrolnej. Niewielkie liczbowe zmniejszenie hazardu, o 7% na korzyść EMPA, nie było istotne statystycznie: HR = 0,93 (95% CI: 0,76; 1,12). Zbliżone wyniki, tj. liczbową, nieistotną statystycznie przewagę empagliflozyny nad placebo, uzyskano w analizie uwzględniającej zarówno pierwsze jak i kolejne MACE: n = 251 vs 290; HR = 0,90 (95% CI: 0,72; 1,12).

5.4.15 Dna moczanowa

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

Tabela 50. Dna moczanowa – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

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

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

5.4.16 Nowe rozpoznanie cukrzycy

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

Tabela 51. Nowe rozpoznanie cukrzycy – subpopulacja pacjentów bez wyjściowo obecnej cukrzycy i podgrupy wg wyjściowego statusu glikemii; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych

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

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

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

5.4.17 Stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c)

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

Tabela 52. Średnie stężenie HbA1c [mmol/mol] w okresie obserwacji – populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki oznaczeń i podgrupy wg wyjściowej obecności cukrzycy; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

5.4.18 Rozpoczęcie leczenia diuretykiem pętlowym

W badaniu EMPA-KIDNEY oceniono prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia diuretykiem pętlowym u pacjentów nieprzyjmujących takiego leczenia w momencie randomizacji (N = 4862). Wyniki oceny tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Rozpoczęcie leczenia diuretykiem pętlowym – subpopulacja pacjentów, którzy nie byli leczeni diuretykami pętlowymi w momencie randomizacji; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Mayne 2024b*).

Punkt końcowy	EMPA, n/N (%)	placebo, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)*
Rozpoczęcie leczenia diuretykiem pętlowym przez pacjenta, który nie przyjmował diuretyku pętlowego w momencie randomizacji	159/2453 (6,5%)	212/2409 (8,8%)	0,74 (0,60; 0,90) p = 0,0024*	-0,02 (-0,04; -0,01) NNT = 44 (27; 122) p = 0,0023

W okresie obserwacji o medianie 2 lat odpowiednio 6,5% oraz 8,8% pacjentów w grupach EMPA i kontrolnej, którzy wyjściowo nie byli leczeni diuretykami pętlowymi, rozpoczęli leczenie lekiem z tej grupy. Pacjent z PChN, u którego nie rozpoczęto jeszcze leczenia diuretykiem pętlowym, miał o 26% niższe ryzyko konieczności rozpoczęcia takiego leczenia w przypadku przyjmowania empagliflozyny, w porównaniu z przyjmowaniem placebo: RR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,90); NNT = 44 (95% CI: 27; 122).

5.4.19 [REDACTED]

Tabela 54. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.5 Bezpieczeństwo

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

Wszystkie zdarzenia niepożądane (AE; ang. *adverse events*) kodowano przy użyciu terminologii Med-DRA, wersja 20.1. Wszystkie zgony, jak również zdarzenia pierwotnie zgłoszone jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zawał serca, udar, uszkodzenie wątroby, kwasica ketonowa, amputacja w obrębie kończyny dolnej oraz ostre uszkodzenie nerek podlegały potwierdzeniu (ang. *adjudication*) przez niezależną komisję.

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

naczyń obwodowych, neuropatia obwodowa, owrzodzenie stopy cukrzycowej, zakażenie w obrębie kończyny dolnej lub zgorzel gazowa).

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

Tabela 55. Punkty końcowe bezpieczeństwa ekstrahowane do analizy własnej z badania EMPA-KIDNEY.

EMPA-KIDNEY ^{&}	
Punkt końcowy	Sposób analizy
Zdarzenia niepożądane	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE; ang. <i>Serious Adverse Events</i>) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: <ul style="list-style-type: none"> – zakażenie dróg moczowych (ogółem i wg płci) – zakażenie genitalne (ogółem i wg płci) – hiperkaliemia – ostre uszkodzenie nerek – odwodnienie ▪ Zdarzenia niepożądane (AE) podlegające specjalnemu monitorowaniu (AESI; ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: <ul style="list-style-type: none"> – uszkodzenie wątroby (ogółem i wg przyczyn), zdefiniowane jako aktywność ALT lub AST do $\geq 5 \times$ górnej granicy normy (GGN) lub jako połączenie aktywności ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN i bilirubiny $\geq 2 \times$ GGN w tej samej próbce krwi – kwasica ketonowa (ogółem i wg wyjściowego statusu rozpoznania cukrzycy) – amputacja w obrębie kończyny dolnej (ogółem i wg poziomu amputacji) ▪ Inne AE związane z pytaniem badawczym – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: <ul style="list-style-type: none"> – złamanie kości (ogółem, wg miejsca złamania, wg etiologii złamania) – poważna hipoglikemia (zdefiniowana jako niskie stężenie cukru we krwi, powodujące ciężkie upośledzenie poznawcze, w stopniu wymagającym zewnętrznej pomocy) – objawowe odwodnienie (wystąpienie objawów przypisywanych odwodnieniu, takich jak uczucie omdlenia lub omdlenie) ▪ Hospitalizacje, wg przyczyn skategoryzowanych wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOC; ang. <i>System Organ Classes</i>) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; hospitalizację definiowano przez rodzaj zdarzenia niepożądanego, klasyfikowanego jako ciężkie (ang. <i>serious</i>) z powodu hospitalizacji ▪ SAE (ogółem i odrębnie) wg kategorii MedDRA SOC 	<p style="text-align: center;"><u>W badaniu:</u></p> <p>Analiza czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia w modelu Cox'a.</p> <p>Parametr efektywności: HR (95% CI)</p> <p style="text-align: center;"><u>W analizie własnej:</u></p> <p>Analiza proporcji.</p> <p>Parametr efektywności: RR/RD (95% CI)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przerwanie leczenia w badaniu (ogółem i wg przyczyn) 	<p style="text-align: center;">Analiza proporcji.[^]</p> <p>Parametr efektywności: RR/RD (95% CI)[^]</p>
Parametry fizyczne bezpieczeństwa	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Masa ciała (średnia) ▪ BMI (średnia) ▪ Ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe i rozkurczowe; średnia) 	<p>Analiza wyników ciągłych w modelach pomiarów powtarzanych.</p>

EMPA-KIDNEY ^{&}	
	Parametr efektywności: MD (95% CI)
Parametry laboratoryjne bezpieczeństwa	
<ul style="list-style-type: none"> Wzrost aktywności ALT lub AST wg wyodrębnionych kategorii (ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN; ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN i bilirubina $\geq 2 \times$ GGN w tej samej próbce krwi; pomiar podczas każdej zaplanowanej wizyty w okresie obserwacji) 	Analiza proporcji. [^] Parametr efektywności: RR/RD (95% CI) [^]
<ul style="list-style-type: none"> Średnie stężenie potasu (średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji) 	Analiza wyników ciągłych w modelach pomiarów powtarzanych. Parametr efektywności: MD (95% CI)
<ul style="list-style-type: none"> Ocena parametrów laboratoryjnych w miejscowych laboratoriach, dokonana po 18 miesiącach obserwacji (w podgrupie pacjentów z Wielkiej Brytanii): <ul style="list-style-type: none"> stężenie sodu (średnia) skorygowane stężenie wapnia (średnia) stężenie fosforanów (średnia) hematokryt (średnia) hemoglobina (średnia) 	Porównanie średnich. Parametr efektywności: MD (95% CI)
Inne analizowane wskaźniki związane z bezpieczeństwem leczenia	
<ul style="list-style-type: none"> Początkowy spadek wartości eGFR po rozpoczęciu leczenia (ang. <i>acute change in eGFR, acute dip</i>)[†] 	Porównanie średnich. Parametr efektywności: MD (95% CI), RMD (95% CI)

[&] źródła danych: *Herrington 2023, Staplin 2023, Mayne 2024a, Mayne 2024b*, protokół (wersja 2.0), plan analizy statystycznej (wersja 1.1);

[^] w badaniu ten punkt końcowy analizowano jedynie opisowo; parametr RR z 95% CI oszacowano w analizie własnej, na podstawie dostępnych w publikacji danych liczbowych;

[†] analiza *post-hoc*

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

Czas wolny od zdarzenia w analizach typu czas-do-zdarzenia był obliczany jako czas od dnia randomizacji do dnia wystąpienia pierwszego ocenianego zdarzenia lub daty ucięcia obserwacji pacjenta, u którego nie wystąpiło oceniane zdarzenie. Analizy typu czas-do-zdarzenia, wykonane przez autorów badania w przypadku większości punktów końcowych bezpieczeństwa, przeprowadzono w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami EMPA i kontrolną w odniesieniu do wieku, płci, wywiadu cukrzycy, eGFR, uACR i regionu geograficznego. Wynikami opisanych analiz były wartości HR z 95% CI – ekstrahowane do przeglądu własnego. Autorzy badania nie szacowali wartości HR w przypadku wystąpienia zbyt małej liczby zdarzeń (<10 zdarzeń).

W analizie innych zmiennych ciągłych (zmian wartości laboratoryjnych lub fizykalnych względem wartości wyjściowych) wykorzystywano modele mieszane dla pomiarów powtarzanych (MMRM). Wynikiem

była wartość MD z 95% CI, ekstrahowana do przeglądu własnego lub wartość MD z SE – w takich sytuacjach przeprowadzono oszacowania własne, w celu wyznaczenia granic 95% CI wokół różnicy zmian (zgodnie z zasadami opisanymi w rozdz. 2.5 *Analiza statystyczna*).

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

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

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

5.5.1.1 Analiza w populacji ITT

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

Tabela 56. Wybrane SAE, AESI i inne AE predefiniowane w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023*).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI) ^{&}	RR (95% CI) [*]	RD (95% CI) [*]
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y			
Predefiniowane SAE							
Ciężkie zakażenie dróg moczowych	52 (1,6%)	0,81	54 (1,6%)	0,84	0,94 (0,64; 1,37)	0,96 (0,66; 1,41) p = 0,8460	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8460
Ciężkie zakażenie genitalne [^]	1 (0,03%*)	0,02	1 (0,03%*)	0,02	–	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,00 (-0,0008; 0,0008) p = 0,9998
Ciężka hiperkaliemia	92 (2,8%)	1,44	109 (3,3%)	1,72	0,83 (0,63; 1,09)	0,84 (0,64; 1,11) p = 0,2248	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2241
Ciężkie ostre uszkodzenie nerek	107 (3,2%)	1,67	135 (4,1%)	2,11	0,78 (0,60; 1,00)	0,79 (0,62; 1,02) p = 0,0677	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0670
Ciężkie odwodnienie	30 (0,9%)	0,46	24 (0,7%)	0,37	1,25 (0,73; 2,14)	1,25 (0,73; 2,13) p = 0,4127	0,0018 (-0,0025; 0,0062) p = 0,4116

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI) ^{&}	RR (95% CI) [*]	RD (95% CI) [*]
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y			
AE podlegające specjalnemu monitorowaniu (AESI)							
Uszkodzenie wątroby	13 (0,4%)	0,20	12 (0,4%)	0,19	1,09 (0,50; 2,38)	1,08 (0,50; 2,37) p = 0,8406	0,0003 (-0,0027; 0,0033) p = 0,8406
Kwasica ketonowa	6 [†] (0,20%*)	0,09	1 (0,03%*)	0,02	–	6,00 (0,72; 49,82) p = 0,0970	0,0015 (-0,0001; 0,0031) p = 0,0586
Amputacja w obrębie kończyny dolnej	28 (0,8%)	0,43	19 (0,6%)	0,29	1,43 (0,80; 2,57)	1,47 (0,82; 2,63) p = 0,1902	0,0027 (-0,0013; 0,0068) p = 0,1873
Inne AE związane z pytaniem badawczym							
Złamanie kości	133 (4,0%)	2,09	123 (3,7%)	1,93	1,08 (0,84; 1,38)	1,08 (0,85; 1,38) p = 0,5223	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5222
Poważna hipoglikemia	77 (2,3%)	1,20	77 (2,3%)	1,21	1,00 (0,73; 1,37)	1,00 (0,73; 1,37) p = 0,9985	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9985
Objawowe odwodnienie	83 (2,5%)	1,30	76 (2,3%)	1,19	1,10 (0,81; 1,51)	1,09 (0,80; 1,49) p = 0,5730	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5728

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

[&] wartości HR nie były szacowane przez autorów badania w przypadku wystąpienia <10 zdarzeń;

[†] w tym 1 pacjent bez wyjściowo obecnej cukrzycy;

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

5.5.1.2 Analiza w podgrupach i podkategoriach

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

Tabela 57. Wybrane SAE, AESI i inne AE predefiniowane w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa – analiza w podgrupach i podkategoriach; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Punkt końcowy	Podgrupa / podkategoria	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ciężkie zakażenie dróg moczowych – wg płci	Ogółem	52/3304 (1,57%)	54/3305 (1,63%)	0,96 (0,66; 1,41) p = 0,8460	-0,001 (-0,007; 0,005) p = 0,846
	Mężczyźni	30/2207 (1,36%)	32/2210 (1,45%)	0,94 (0,57; 1,54) p = 0,8023	-0,001 (-0,008; 0,006) p = 0,8023
	Kobiety	22/1097 (2,01%)	22/1095 (2,01%)	1,00 (0,56; 1,79) p = 0,9951	0,000 (-0,012; 0,012) p = 0,9951
Ciężkie zakażenie genitalne [^] – wg płci	Ogółem	1/3304 (0,03%)	1/3305 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,9998
	Mężczyźni	0/2207 (0,00%)	1/2210 (0,05%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5016	0,000 (-0,002; 0,001) p = 0,4793
	Kobiety	1/1097 (0,09%)	0/1095 (0,00%)	2,99 (0,12; 73,43) p = 0,5017	0,001 (-0,002; 0,003) p = 0,4791
Uszkodzenie wątroby – wg przyczyn	Ogółem	13/3304 (0,39%)	12/3305 (0,36%)	1,08 (0,50; 2,37) p = 0,8406	0,000 (-0,003; 0,003) p = 0,8406
	Zakażenie	1/3304 (0,03%)	2/3305 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,5638
	Alkohol	1/3304 (0,03%)	0/3305 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,4793
	Toksyczność leków	1/3304 (0,03%)	4/3305 (0,12%)	0,25 (0,03; 2,24) p = 0,2150	-0,001 (-0,002; 0,000) p = 0,1796
	Niedrożność/cholestaza	1/3304 (0,03%)	2/3305 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,5638
	Przekrwienie bierne wątroby	0/3304 (0,00%)	1/3305 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,4793
	Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby	1/3304 (0,03%)	1/3305 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,9998
Kwasica ketonowa – wg wyjściowej obecności cukrzycy	Inna przyczyna	2/3304 (0,06%)	1/3305 (0,03%)	2,00 (0,18; 22,05) p = 0,5712	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,5634
	Nieznana przyczyna	6/3304 (0,18%)	1/3305 (0,03%)	6,00 (0,72; 49,82) p = 0,0970	0,002 (0,000; 0,003) p = 0,0586
	Ogółem	6/3304 (0,18%)	1/3305 (0,03%)	6,00 (0,72; 49,82) p = 0,0970	0,002 (0,000; 0,003) p = 0,0586
Amputacja w obrębie	Cukrzyca obecna wyjściowo	5/1525 (0,33%)	1/1515 (0,07%)	4,97 (0,58; 42,47) p = 0,1432	0,003 (-0,001; 0,006) p = 0,1029
	Cukrzyca nieobecna wyjściowo	1/1779 (0,06%)	0/1790 (0,00%)	3,02 (0,12; 74,05) p = 0,4986	0,001 (-0,001; 0,002) p = 0,4784
Ogółem	28/3304 (0,85%)	19/3305 (0,57%)	1,47 (0,82; 2,63) p = 0,1902	0,003 (-0,001; 0,007) p = 0,1873	

Punkt końcowy	Podgrupa / podkategoria	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
kończyny dolnej – wg poziomu amputacji	Palec stopy	20/3304 (0,61%)	14/3305 (0,42%)	1,43 (0,72; 2,82) p = 0,3044	0,002 (-0,002; 0,005) p = 0,3018
	Przodostopie	7/3304 (0,21%)	1/3305 (0,03%)	7,00 (0,86; 56,88) p = 0,0686	0,002 (0,000; 0,003) p = 0,0337
	Stopa	0/3304 (0,00%)	0/3305 (0,00%)	–	–
	Poniżej kolana	5/3304 (0,15%)	4/3305 (0,12%)	1,25 (0,34; 4,65) p = 0,7389	0,000 (-0,001; 0,002) p = 0,7384
	Powyżej kolana	2/3304 (0,06%)	1/3305 (0,03%)	2,00 (0,18; 22,05) p = 0,5712	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,5634
	Ogółem	133/3304 (4,03%)	123/3305 (3,72%)	1,08 (0,85; 1,38) p = 0,5223	0,003 (-0,006; 0,012) p = 0,5222
Złamanie kości – wg umiejscowienia i etiologii	Złamanie kości długiej	57/3304 (1,73%)	65/3305 (1,97%)	0,88 (0,62; 1,25) p = 0,4661	-0,002 (-0,009; 0,004) p = 0,4657
	Złamanie innej kości	77/3304 (2,33%)	63/3305 (1,91%)	1,22 (0,88; 1,70) p = 0,2318	0,004 (-0,003; 0,011) p = 0,231
	Złamanie wysokoenergetyczne	21/3304 (0,64%)	10/3305 (0,30%)	2,10 (0,99; 4,45) p = 0,0529	0,003 (0,000; 0,007) p = 0,0475
	Złamanie niskoenergetyczne	95/3304 (2,88%)	89/3305 (2,69%)	1,07 (0,80; 1,42) p = 0,6523	0,002 (-0,006; 0,01) p = 0,6522
	Inna przyczyna	20/3304 (0,61%)	28/3305 (0,85%)	0,71 (0,40; 1,27) p = 0,2492	-0,002 (-0,007; 0,002) p = 0,2469

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.5.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

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

Tabela 58. Ciężkie zdarzenia niepożądane, ogółem i wg kategorii MedDRA SOC – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023*).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	HR (95% CI)^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<u>SAE ogółem</u>	<u>1164</u> (35,23%)	<u>1245</u> (37,67%)	<u>0,92 (0,85; 0,99)</u>	0,94 (0,88; 1,00) p = 0,0394	-0,02 (-0,05; 0,00) NNT = 41 (22; 832) p = 0,0393
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	19 (0,58%)	27 (0,82%)	0,70 (0,39; 1,26)	0,70 (0,39; 1,26) p = 0,2394	-0,0024 (-0,0064; 0,0016) p = 0,2369
Zaburzenia serca†	209 (6,33%)	228 (6,90%)	0,90 (0,75; 1,09)	0,92 (0,76; 1,10) p = 0,3488	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3486
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2 (0,06%)	5 (0,15%)	–	0,40 (0,08; 2,06) p = 0,2734	-0,0009 (-0,0025; 0,0007) p = 0,2567
Zaburzenia ucha i błędnika	7 (0,21%)	6 (0,18%)	1,16 (0,39; 3,46)	1,17 (0,39; 3,47) p = 0,7811	0,0003 (-0,0018; 0,0024) p = 0,7809
Zaburzenia endokrynologiczne	1 (0,03%)	3 (0,09%)	–	0,33 (0,03; 3,20) p = 0,3414	-0,0006 (-0,0018; 0,0006) p = 0,3172
Zaburzenia oka	18 (0,54%)	16 (0,48%)	1,13 (0,58; 2,22)	1,13 (0,57; 2,20) p = 0,7304	0,0006 (-0,0028; 0,0041) p = 0,7303
Zaburzenia żołądka i jelit	76 (2,30%)	96 (2,90%)	0,78 (0,58; 1,06)	0,79 (0,59; 1,07) p = 0,1237	-0,006 (-0,0137; 0,0016) p = 0,1227
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	45 (1,36%)	64 (1,94%)	0,69 (0,47; 1,01)	0,70 (0,48; 1,03) p = 0,0682	-0,0057 (-0,0119; 0,0004) p = 0,0667
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	30 (0,91%)	27 (0,82%)	1,10 (0,66; 1,86)	1,11 (0,66; 1,87) p = 0,6891	0,0009 (-0,0035; 0,0054) p = 0,689
Zaburzenia układu immunologicznego	5 (0,15%)	0 (0,00%)	–	11,00 (0,61; 198,91) p = 0,1044	0,0015 (0,0001; 0,003) p = 0,041
Zakażenia i zarażenia pasżytnicze	319 (9,65%)	332 (10,05%)	0,95 (0,82; 1,11)	0,96 (0,83; 1,11) p = 0,5944	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5943
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	114 (3,45%)	108 (3,27%)	1,05 (0,81; 1,37)	1,06 (0,82; 1,37) p = 0,6804	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6804
Badania diagnostyczne	182 (5,51%)	214 (6,48%)	0,84 (0,69; 1,02)	0,85 (0,70; 1,03) p = 0,0983	-0,0097 (-0,0211; 0,0018) p = 0,0978
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	127 (3,84%)	137 (4,15%)	0,92 (0,72; 1,17)	0,93 (0,73; 1,17) p = 0,5317	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5315
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	41 (1,24%)	44 (1,33%)	0,93 (0,61; 1,42)	0,93 (0,61; 1,42) p = 0,7444	-0,0009 (-0,0063; 0,0045) p = 0,7443

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	HR (95% CI)^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	117 (3,54%)	126 (3,81%)	0,92 (0,72; 1,19)	0,93 (0,73; 1,19) p = 0,5581	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5580
Zaburzenia układu nerwowego	111 (3,36%)	118 (3,57%)	0,93 (0,72; 1,21)	0,94 (0,73; 1,21) p = 0,6395	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6394
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1 (0,03%)	0 (0,00%)	–	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Zaburzenia psychiczne	7 (0,21%)	16 (0,48%)	0,43 (0,18; 1,05)	0,44 (0,18; 1,06) p = 0,0678	-0,0027 (-0,0056; 0,0001) p = 0,0601
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	180 (5,45%)	211 (6,38%)	0,85 (0,69; 1,03)	0,85 (0,70; 1,03) p = 0,1071	-0,0094 (-0,0207; 0,002) p = 0,1066
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4 (0,12%)	5 (0,15%)	–	0,80 (0,22; 2,98) p = 0,7396	-0,0003 (-0,0021; 0,0015) p = 0,739
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	48 (1,45%)	57 (1,72%)	0,84 (0,57; 1,23)	0,84 (0,58; 1,23) p = 0,3774	-0,0027 (-0,0087; 0,0033) p = 0,3768
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 (0,30%)	16 (0,48%)	0,60 (0,27; 1,33)	0,63 (0,28; 1,38) p = 0,2431	-0,0018 (-0,0048; 0,0012) p = 0,2386
Uwarunkowania społeczne	2 (0,06%)	0 (0,00%)	–	5,00 (0,24; 104,14) p = 0,2987	0,0006 (-0,0004; 0,0016) p = 0,2479
Procedury medyczne i chirurgiczne	255 (7,72%)	304 (9,20%)	0,83 (0,70; 0,98)	0,84 (0,72; 0,98) p = 0,0309	-0,0148 (-0,0282; -0,0014) NNT = 68 (36; 720) p = 0,0305
Zaburzenia naczyniowe	47 (1,42%)	68 (2,06%)	0,68 (0,47; 0,99)	0,69 (0,48; 1,00) p = 0,0497	-0,00635 (-0,01265; -0,00005) NNT = 158 (80; 21361) p = 0,0483

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

5.5.3 Hospitalizacje wg przyczyn skategoryzowanych wg MedDRA SOC

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

Tabela 59. Hospitalizacje wg przyczyn skategoryzowanych wg MedDRA SOC – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Przyczyna hospitalizacji wg MedDRA SoC	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	HR (95% CI)^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	19 (0,58%)	25 (0,76%)	0,76 (0,42; 1,37)	0,76 (0,42; 1,38) p = 0,3662	-0,0018 (-0,0057; 0,0021) p = 0,3646
Zaburzenia serca†	196 (5,93%)	215 (6,51%)	0,90 (0,74; 1,09)	0,91 (0,76; 1,10) p = 0,3349	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3347
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2 (0,06%)	4 (0,12%)	–	0,50 (0,09; 2,73) p = 0,4235	-0,0006 (-0,0021; 0,0008) p = 0,4142
Zaburzenia ucha i błędnika	7 (0,21%)	3 (0,09%)	2,40 (0,61; 9,40)	2,33 (0,60; 9,02) p = 0,2190	0,0012 (-0,0007; 0,0031) p = 0,2054
Zaburzenia endokrynologiczne	0 (0,00%)	2 (0,06%)	–	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2989	-0,0006 (-0,0016; 0,0004) p = 0,2479
Zaburzenia oka	11 (0,33%)	8 (0,24%)	1,40 (0,56; 3,49)	1,38 (0,55; 3,42) p = 0,4921	0,0009 (-0,0017; 0,0035) p = 0,4903
Zaburzenia żołądka i jelit	76 (2,30%)	93 (2,81%)	0,81 (0,60; 1,10)	0,82 (0,61; 1,10) p = 0,1867	-0,0051 (-0,0127; 0,0025) p = 0,1859
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	20 (0,61%)	35 (1,06%)	0,56 (0,32; 0,97)	0,57 (0,33; 0,99) p = 0,0452	-0,0045 (-0,0089; -0,0002) NNT = 221 (113; 6332) p = 0,0423
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25 (0,76%)	23 (0,70%)	1,08 (0,61; 1,91)	1,09 (0,62; 1,91) p = 0,7713	0,0006 (-0,0035; 0,0047) p = 0,7712
Zaburzenia układu immunologicznego	5 (0,15%)	0 (0,00%)	–	11,00 (0,61; 198,91) p = 0,1044	0,0015 (0,0001; 0,003) p = 0,0410
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	258 (7,81%)	269 (8,14%)	0,95 (0,80; 1,13)	0,96 (0,81; 1,13) p = 0,6200	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6200
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	96 (2,91%)	94 (2,84%)	1,01 (0,76; 1,35)	1,02 (0,77; 1,35) p = 0,8813	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8813
Badania diagnostyczne	114 (3,45%)	133 (4,02%)	0,85 (0,66; 1,09)	0,86 (0,67; 1,10) p = 0,2193	-0,0057 (-0,0149; 0,0034) p = 0,2187
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	99 (3,00%)	109 (3,30%)	0,89 (0,68; 1,17)	0,91 (0,70; 1,19) p = 0,4827	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4825

Przyczyna hospitalizacji wg MedDRA SoC	EMPA (N = 3304), n (%)*	placebo (N = 3305), n (%)*	HR (95% CI) [^]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	31 (0,94%)	38 (1,15%)	0,82 (0,51; 1,31)	0,82 (0,51; 1,31) p = 0,3985	-0,0021 (-0,007; 0,0028) p = 0,3976
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	59 (1,79%)	75 (2,27%)	0,78 (0,56; 1,10)	0,79 (0,56; 1,10) p = 0,1642	-0,0048 (-0,0116; 0,0020) p = 0,1631
Zaburzenia układu nerwowego	95 (2,88%)	103 (3,12%)	0,92 (0,69; 1,21)	0,92 (0,70; 1,21) p = 0,5653	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5652
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1 (0,03%)	0 (0,00%)	–	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Zaburzenia psychiczne	6 (0,18%)	15 (0,45%)	0,39 (0,15; 1,01)	0,40 (0,16; 1,03) p = 0,0576	-0,00272 (-0,00544; -0,00001) p = 0,0492
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	151 (4,57%)	184 (5,57%)	0,81 (0,65; 1,01)	0,82 (0,67; 1,01) p = 0,0652	-0,01 (-0,0205; 0,0006) p = 0,0646
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4 (0,12%)	5 (0,15%)	–	0,80 (0,22; 2,98) p = 0,7396	-0,0003 (-0,0021; 0,0015) p = 0,7390
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	44 (1,33%)	47 (1,42%)	0,93 (0,62; 1,40)	0,94 (0,62; 1,41) p = 0,7526	-0,0009 (-0,0065; 0,0047) p = 0,7526
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9 (0,27%)	13 (0,39%)	0,68 (0,29; 1,60)	0,69 (0,30; 1,62) p = 0,3961	-0,0012 (-0,004; 0,0016) p = 0,3933
Uwarunkowania społeczne	2 (0,06%)	0 (0,00%)	–	5,00 (0,24; 104,14) p = 0,2987	0,0006 (-0,0004; 0,0016) p = 0,2479
Procedury medyczne i chirurgiczne	237 (7,17%)	282 (8,53%)	0,83 (0,70; 0,99)	0,84 (0,71; 0,99) p = 0,0403	-0,0136 (-0,0266; -0,0006) NNT = 74 (38; 1594) p = 0,0399
Zaburzenia naczyniowe	42 (1,27%)	55 (1,66%)	0,75 (0,50; 1,12)	0,76 (0,51; 1,14) p = 0,1855	-0,0039 (-0,0097; 0,0019) p = 0,184

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

† w tym hospitalizacje z powodu niewydolności serca (patrz: Tabela 23)

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

5.5.4 Przerwanie leczenia w badaniu

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

Tabela 60. Przerwanie leczenia w badaniu, ogółem i wg przyczyn – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Przyczyna przerwania leczenia [^]	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	557 (16,86%)	640 (19,36%)	0,87 (0,79; 0,96) p = 0,0082	-0,03 (-0,04; -0,01) NNT = 40 (23; 154) p = 0,0081
Ciężkie zdarzenie niepożądane				
<u>Ogółem</u>	<u>59 (1,79%)</u>	<u>75 (2,27%)</u>	<u>0,79 (0,56; 1,10)</u> p = 0,1642	<u>-0,0048 (-0,0116; 0,002)</u> p = 0,1631
Zaburzenia serca	5 (0,15%)	12 (0,36%)	0,42 (0,15; 1,18) p = 0,0998	-0,0021 (-0,0046; 0,0003) p = 0,0892
Zaburzenia oka	0 (0,00%)	2 (0,06%)	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2989	-0,0006 (-0,0016; 0,0004) p = 0,2479
Zaburzenia żołądka i jelit	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p = 0,5638
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (0,03%)	3 (0,09%)	0,33 (0,03; 3,20) p = 0,3414	-0,0006 (-0,0018; 0,0006) p = 0,3172
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	7 (0,21%)	8 (0,24%)	0,88 (0,32; 2,41) p = 0,7966	-0,0003 (-0,0026; 0,0020) p = 0,7965
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p = 0,5638
Badania diagnostyczne	5 (0,15%)	6 (0,18%)	0,83 (0,25; 2,73) p = 0,7635	-0,0003 (-0,0023; 0,0017) p = 0,7632
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p = 0,5638
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7 (0,21%)	7 (0,21%)	1,00 (0,35; 2,85) p = 0,9995	0,0000 (-0,0022; 0,0022) p = 0,9995
Zaburzenia układu nerwowego	4 (0,12%)	1 (0,03%)	4,00 (0,45; 35,78) p = 0,2148	0,0009 (-0,0004; 0,0022) p = 0,1794
Zaburzenia psychiczne	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	16 (0,48%)	15 (0,45%)	1,07 (0,53; 2,15) p = 0,8565	0,0003 (-0,0030; 0,0036) p = 0,8565

Przyczyna przerwania leczenia [^]	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0 (0%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Procedury medyczne i chirurgiczne	5 (0,15%)	11 (0,33%)	0,45 (0,16; 1,31) p = 0,1435	-0,0018 (-0,0042; 0,0006) p = 0,1332
Zaburzenia naczyniowe	5 (0,15%)	1 (0,03%)	5,00 (0,58; 42,79) p = 0,1416	0,0012 (-0,0002; 0,0027) p = 0,1022
Nieciężkie zdarzenie niepożądane				
<u>Ogółem</u>	<u>58 (1,76%)</u>	<u>42 (1,27%)</u>	<u>1,38 (0,93; 2,05)</u> <u>p = 0,1082</u>	<u>0,0048 (-0,0010; 0,0107)</u> <u>p = 0,1065</u>
Zaburzenia ucha i błędnika	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Zaburzenia żołądka i jelit	5 (0,15%)	2 (0,06%)	2,50 (0,49; 12,88) p = 0,2731	0,0009 (-0,0007; 0,0025) p = 0,2564
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 (0,09%)	2 (0,06%)	1,50 (0,25; 8,97) p = 0,6566	0,0003 (-0,0010; 0,0016) p = 0,6544
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (0,03%)	1 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,0000 (-0,0008; 0,0008) p = 0,9998
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	19 (0,58%)	7 (0,21%)	2,72 (1,14; 6,45) p = 0,0237	0,0036 (0,0006; 0,0066) NNH = 276 (151; 1626) p = 0,0183
Badania diagnostyczne	11 (0,33%)	9 (0,27%)	1,22 (0,51; 2,95) p = 0,6543	0,0006 (-0,0020; 0,0033) p = 0,6537
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 (0,12%)	3 (0,09%)	1,33 (0,30; 5,95) p = 0,7060	0,0003 (-0,0013; 0,0019) p = 0,705
Zaburzenia układu nerwowego	4 (0,12%)	6 (0,18%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5299	-0,0006 (-0,0025; 0,0013) p = 0,5271
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3 (0,09%)	5 (0,15%)	0,60 (0,14; 2,51) p = 0,4843	-0,0006 (-0,0023; 0,0011) p = 0,4795
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2 (0,06%)	1 (0,03%)	2,00 (0,18; 22,05) p = 0,5712	0,0003 (-0,0007; 0,0013) p = 0,5634
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 (0,18%)	3 (0,09%)	2,00 (0,50; 7,99) p = 0,3265	0,0009 (-0,0009; 0,0027) p = 0,3167
Zaburzenia naczyniowe	0 (0,00%)	2 (0,06%)	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2989	-0,0006 (-0,0016; 0,0004) p = 0,2479
Inne przyczyny				
<u>Ogółem</u>	<u>226 (6,84%)</u>	<u>268 (8,11%)</u>	<u>0,84 (0,71; 1,00)</u> <u>p = 0,0502</u>	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0498
Udział w innej próbie klinicznej/badaniu	1 (0,03%)	1 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,0000 (-0,0008; 0,0008) p = 0,9998

Przyczyna przerwania leczenia [^]	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
Problemy organizacyjne	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p = 0,5638
Obawy bliskich związane z testowanym leczeniem	5 (0,15%)	4 (0,12%)	1,25 (0,34; 4,65) p = 0,7389	0,0003 (-0,0015; 0,0021) p = 0,7384
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu problemów z zatrudnieniem	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu problemów z transportem	7 (0,21%)	7 (0,21%)	1,00 (0,35; 2,85) p = 0,9995	0,0000 (-0,0022; 0,0022) p = 0,9995
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu zmiany miejsca zamieszkania	9 (0,27%)	15 (0,45%)	0,60 (0,26; 1,37) p = 0,2252	-0,0018 (-0,0047; 0,0011) p = 0,22
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu problemów osobistych	16 (0,48%)	8 (0,24%)	2,00 (0,86; 4,67) p = 0,1087	0,0024 (-0,0005; 0,0053) p = 0,1016
Obawy dotyczące konieczności przyjmowania zbyt wielu tabletek	4 (0,12%)	7 (0,21%)	0,57 (0,17; 1,95) p = 0,3718	-0,0009 (-0,0029; 0,0011) p = 0,3655
Obawy dotyczące testowanego leczenia	28 (0,85%)	23 (0,70%)	1,22 (0,70; 2,11) p = 0,4822	0,0015 (-0,0027; 0,0057) p = 0,4815
Przechodzenie badań	2 (0,06%)	7 (0,21%)	0,29 (0,06; 1,37) p = 0,1181	-0,0015 (-0,0033; 0,0003) p = 0,0953
Rozpoczęcie leczenia przeciwwskazanego	18 (0,54%)	31 (0,94%)	0,58 (0,33; 1,04) p = 0,0658	-0,0039 (-0,0081; 0,0002) p = 0,0624
Problemy z przyjmowaniem testowanego leku	4 (0,12%)	6 (0,18%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5299	-0,0006 (-0,0025; 0,0013) p = 0,5271
Zalecenie lekarza	41 (1,24%)	39 (1,18%)	1,05 (0,68; 1,63) p = 0,8210	0,0006 (-0,0047; 0,0059) p = 0,8209
Wola pacjenta	68 (2,06%)	92 (2,78%)	0,74 (0,54; 1,01) p = 0,0560	-0,0073 (-0,0147; 0,0002) p = 0,0549
Rekonwalescencja	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Śmierć osoby bliskiej	1 (0,03%)	0 (0%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Niepełnosprawność	2 (0,06%)	0 (0,00%)	5,00 (0,24; 104,14) p = 0,2987	0,0006 (-0,0004; 0,0016) p = 0,2479
Stres związany z rodziną	2 (0,06%)	4 (0,12%)	0,50 (0,09; 2,73) p = 0,4235	-0,0006 (-0,0021; 0,0008) p = 0,4142
Podróż zagraniczna	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Unieruchomienie	4 (0,12%)	2 (0,06%)	2,00 (0,37; 10,92) p = 0,4231	0,0006 (-0,0008; 0,0021) p = 0,4138

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

5.5.5 Parametry fizykalne bezpieczeństwa

5.5.5.1 Analiza w populacji ITT

Wśród predefiniowanych punktów końcowych bezpieczeństwa badania EMPA-KIDNEY określono ocenę zmian następujących parametrów fizykalnych: masy ciała i ciśnienia tętniczego krwi. Ostatecznie w publikacjach *Herrington 2023* oraz *Mayne 2024a* i *Mayne 2024b* przedstawiono analizę porównania grup EMPA i placebo pod względem średnich wartości „końcowych” masy ciała i ciśnienia krwi w okresie obserwacji (uśredniony wynik pomiarów z poszczególnych wizyt w okresie obserwacji), w populacji, dla której wyniki pomiarów były dostępne. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Średnie wartości fizykalnych parametrów bezpieczeństwa (masa ciała, ciśnienie krwi) – populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki pomiarów; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023*, *Mayne 2024a*, *Mayne 2024b*).

Punkt końcowy	EMPA		placebo		MD (95% CI) [^]
	N	Średnia (SD*) [^]	N	Średnia (SD*) [^]	
Masa ciała [kg]	3269*	82,3 (5,72)	3259*	83,2 (5,71)	-0,9 (-1,2;-0,6) p <0,0001
BMI [kg/m ²]	bd.	29,1 (0,00)	bd.	29,5 (0,00)	-0,3 (-0,4;-0,2)
Ciśnienie tętnicze krwi – skurczowe [mmHg]	3272*	132,8 (11,44)	3265*	135,3 (11,43)	-2,6 (-3,3;-1,9) p <0,0001
Ciśnienie tętnicze krwi – rozkurczowe [mmHg]	3272*	76,3 (5,72)	3265*	76,8 (5,71)	-0,5 (-0,9 ; -0,1) p = 0,0004

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wartości średnich z SD zaczerpnięto z publikacji *Herrington 2023*, a wartości HR (95% CI) z publikacji *Mayne 2024a* i *Mayne 2024b*, z wyjątkiem wskaźnika BMI (wszystkie dane z publikacji *Mayne 2024b*)

W okresie obserwacji średnia masa ciała pacjentów w grupach EMPA i kontrolnej wynosiła, odpowiednio, 82,3 i 83,2 kg. Średnia masa ciała pacjenta leczonego empagliflozyną była w okresie obserwacji istotnie statystycznie niższa niż pacjenta przyjmującego placebo, o średnio 0,9 (95% CI: 0,6; 1,2) kg. Średni wskaźnik BMI wynosił w okresie obserwacji 29,1 kg/m² w grupie EMPA i 29,5 kg/m² w grupie kontrolnej. Średnia różnica w BMI o -0,3 (95% CI: -0,4; -0,2) kg/m² na korzyść EMPA także była istotna statystycznie.

Średnie skurczowe ciśnienie krwi w grupach EMPA i kontrolnej wynosiło, odpowiednio, 132,8 i 135,3 mmHg. Różnica na korzyść EMPA, o 2,6 (95% CI: 1,9; 3,3) mmHg była istotna statystycznie. Istotnie niższe w grupie leczonych empagliflozyną, niż w grupie kontrolnej, było także średnie rozkurczowe ciśnienie krwi: 76,3 vs 76,8 mmHg; MD = -0,5 (95% CI: -0,9; -0,1) mmHg.

5.5.5.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

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

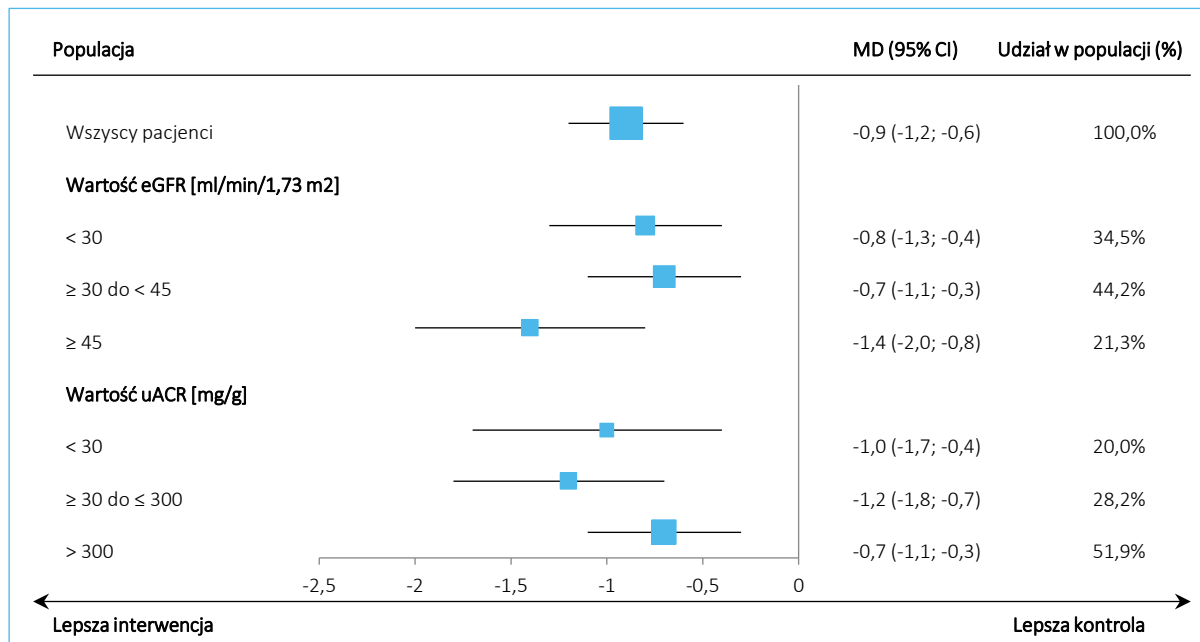
Tabela 62. Średnie wartości fizykalnych parametrów bezpieczeństwa (masa ciała, ciśnienie krwi) – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, Mayne 2023, Mayne 2024a, Mayne 2024b).

Punkt końcowy	EMPA		placebo		MD (95% CI) [^]
	N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)	
Masa ciała [kg]					
Wszyscy pacjenci	3269	82,3 (5,72)	3259	83,2 (5,71)	-0,9 (-1,2;-0,6) p <0,0001
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²][^]					
<30	1121	bd.	1132	bd.	-0,8 (-1,3;-0,4)
≥30 do <45	1444	bd.	1441	bd.	-0,7 (-1,1;-0,3)
≥45	704	bd.	686	bd.	-1,4 (-2,0;-0,8)
Wartość uACR [mg/g]^{^^}					
<30	653	bd.	650	bd.	-1,0 (-1,7;-0,4)
≥30 do ≤300	916	bd.	923	bd.	-1,2 (-1,8;-0,7)
>300	1700	bd.	1686	bd.	-0,7 (-1,1;-0,3)
Ciśnienie tętnicze krwi – skurczowe [mmHg]					
Wszyscy pacjenci	3272	132,8 (11,44)	3272	135,3 (11,43)	-2,6 (-3,3;-1,9) p <0,0001
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²][†]					
<30	1121	bd.	1135	bd.	-3,0 (-4,1;-1,8)
≥30 do <45	1447	bd.	1443	bd.	-2,6 (-3,5;-1,6)
≥45	704	bd.	687	bd.	-2,0 (-3,5;-0,5)
Wartość uACR [mg/g]^{††}					
<30	657	bd.	653	bd.	-2,7 (-4,2;-1,3)
≥30 do ≤300	916	bd.	923	bd.	-2,1 (-3,4;-0,6)
>300	1699	bd.	1689	bd.	-2,9 (-3,9;-1,9)

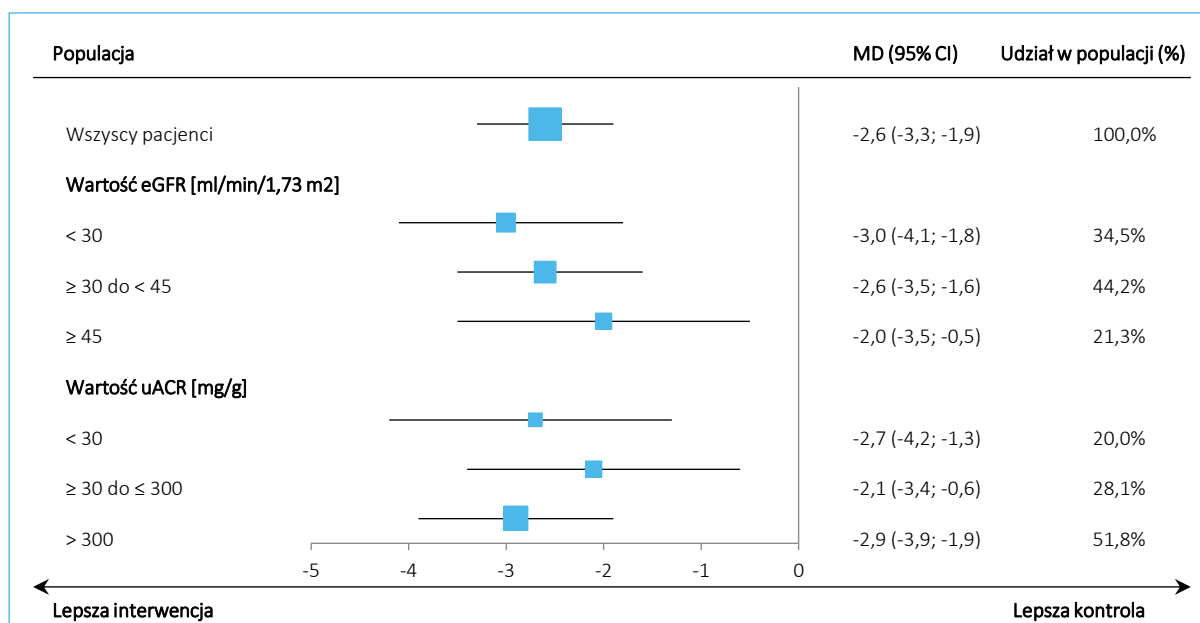
[^] p interakcji = 0,26; ^{^^} p interakcji = 0,24; [†] p interakcji = 0,30; ^{††} p interakcji = 0,69

Przyjmowanie empagliflozyny skutkowało redukcją średniej masy ciała, jak również obniżeniem średniego skurczowego ciśnienia krwi, we wszystkich analizowanych podgrupach, tj. niezależnie od wyjściowej wartości eGFR i wyjściowego nasilenia albuminurii. Wyniki opisanej analizy podgrup pokazano także na wykresach poniżej.

Wykres 21. Średnia masa ciała – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



Wykres 22. Średnie skurczowe ciśnienie krwi tętniczej – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



5.5.6 Parametry laboratoryjne bezpieczeństwa

5.5.6.1 Podwyższona aktywność transaminaz wątrobowych

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

Tabela 63. Aktywność transaminaz wskazująca na uszkodzenie wątroby w kolejnych punktach czasowych obserwacji – populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki pomiarów; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

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

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

* obliczone na podstawie dostępnych danych

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

5.5.6.2 Średnie wartości parametrów laboratoryjnych

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

Tabela 64. Średnie wartości parametrów laboratoryjnych bezpieczeństwa, ciągle punkty końcowe – populacja pacjentów, dla których dostępne były wyniki pomiarów (potas) lub pacjenci z Wielkiej Brytanii (sód, wapń, fosforany, hematokryt, hemoglobina); EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, Mayne 2024b).

Punkt końcowy	EMPA		placebo		MD (95% CI)
	N	średnia (SD*)	N	średnia (SD*)	
Stężenie potasu [mmol/l]	3273 [^]	4,52 (0,57)	3265 [^]	4,55 (0,57)	-0,04 (-0,05;-0,02)
Stężenie sodu [mmol/l]	3037 [†]	139,3 (2,10)	3054 [†]	138,8 (1,99)	0,50 (0,22; 0,78)* p = 0,0004*
Skorygowane stężenie wapnia [mmol/l]	3037 [†]	2,36 (0,21)	3054 [†]	2,35 (0,20)	0,01 (-0,02; 0,04)* p = 0,4795*
Stężenie fosforanów [mmol/l]	3037 [†]	1,17 (0,21)	3054 [†]	1,13 (0,20)	0,04 (0,01; 0,07)* p = 0,0047*
Hematokryt [%]	3037 [†]	40,4 (4,20)	3054 [†]	38,2 (3,97)	2,3 (1,9; 2,7)‡

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

[‡] wartość z publikacji *Mayne 2024b*

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

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

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

5.5.7 Początkowy spadek wartości eGFR po rozpoczęciu leczenia

5.5.7.1 Analiza w populacji ITT

Ocena typowego dla inhibitorów SGLT2i, ostrego ubytku wartości eGFR w początkowym okresie leczenia (ang. *acute change in eGFR, acute dip*), została przeprowadzona w ramach analizy eksploracyjnej. Analizie poddano bezwzględną zmianę wartości eGFR w grupach EMPA i placebo po 2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, jak i zmiany procentowe względem wartości początkowej w grupie kontrolnej. Wyniki tej analizy zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 65. Średnia, początkowa zmiana wartości eGFR po rozpoczęciu leczenia [ml/min/1,73 m²] – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024*).

Punkt końcowy	Średnia zmiana (SD*)		MD (95% CI)	RMD (95% CI) [%]
	EMPA (N = 3304)	placebo (N = 3305)		
Średnia zmiana wartości eGFR w okresie 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, względem wartości początkowej [ml/min/1,73 m ²]	-2,74 (6,32)	-0,62 (5,75)	-2,12 (-2,41;-1,83)	-6% (-6%;-5%)

W początkowym okresie badania EMPA-KIDNEY zaobserwowano, zgodnie z oczekiwaniami, ostry spadek średniej wartości eGFR w grupie leczonej empagliflozyną, istotnie statystycznie większy niż w grupie kontrolnej: MD = -2,12 (95% CI: -2,41; -1,83) ml/min/1,73 m². Względna zmiana średniej wartości eGFR u leczonych EMPA w stosunku do spadku w grupie kontrolnej była jednak niewielka (RMD = 6% [95% CI: 5%; 6%]). Po wspomnianym, początkowym spadku średniej wartości eGFR u chorych leczonych empagliflozyną obserwowano spowolnienie spadku tego parametru i ostatecznie, w całym, 2-letnim (mediana) okresie obserwacji badania, średnioroczny spadek wartości eGFR był mniejszy w grupie EMPA niż u chorych przyjmujących placebo – wyniki oceny krzywych *total slope* i *chronic slope* opisano w rozdziale 5.4.12.

Dodatkowo, w badaniu EMPA-KIDNEY przeprowadzono zaplanowaną w protokole ocenę zmian wartości eGFR po odstawieniu empagliflozyny w związku z zakończeniem udziału w badaniu, w subpopulacji pacjentów leczonych w Wielkiej Brytanii. Szczegółowe wyniki eksploracyjnej analizy danych z 4-tygodniowego okresu po ukończeniu leczenia przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 66. Średnia wartość eGFR w okresie 4 tygodni po zakończeniu leczenia [ml/min/1,73 m²] – populacja pacjentów obecnych na ostatniej wizycie w badaniu i pozostających w terapii w trakcie ostatniej wizyty w badaniu; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Staplin 2023*).

Moment pomiaru eGFR	Średnia (SD*)		MD (95% CI)
	EMPA	placebo	
Pacjenci obecni na ostatniej wizycie w badaniu (N = 398 vs 364)			
Randomizacja	33,66 (11,57)	33,43 (11,53)	–
Ostatnia wizyta	28,99 (12,37)	28,73 (11,53)	–
4 tygodnie po ostatniej wizycie	29,89 (4,59)	27,98 (4,46)	1,91 (1,26; 2,56)
Pacjenci pozostający w terapii w trakcie ostatniej wizyty w badaniu (N = 268 vs 229)			
Randomizacja	33,66 (9,50)	33,43 (9,38)	–
Ostatnia wizyta	29,01 (11,46)	29,14 (11,05)	–
4 tygodnie po ostatniej wizycie	30,24 (3,93)	28,39 (3,93)	1,85 (1,16; 2,53)

W 4-tygodniowym okresie po przerwaniu leczenia zaobserwowano odwrócenie opisanego wyżej spadku eGFR związanego z rozpoczęciem leczenia empagliflozyną – średnia wartość eGFR w tym okresie wyniosła 29,89 ml/min/1,73 m² w grupie EMPA i 27,98 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej; MD = 1,91 (95% CI: 1,26; 2,56) ml/min/1,73 m².

5.5.7.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

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

Tabela 67. Średnia, początkowa zmiana wartości eGFR po rozpoczęciu leczenia [ml/min/1,73 m²] – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024).

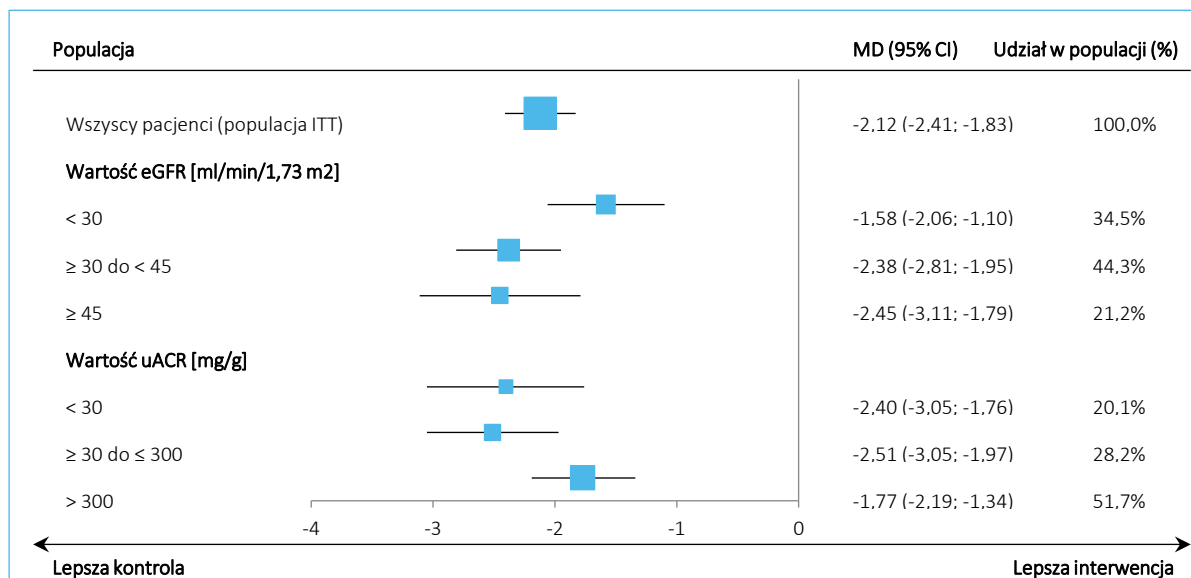
Populacja	EMPA		placebo		MD (95% CI)	RMD (95% CI) [%]
	N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)		
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	3304	-2,74 (6,32)	3305	-0,62 (5,75)	-2,12 (-2,41;-1,83)	-6% (-6%;-5%)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²][^]						
<30	1131	-1,21 (5,72)	1151	0,37 (5,77)	-1,58 (-2,06;-1,10)	-6% (-8%;-4%)
≥30 do <45	1467	-3,04 (5,75)	1461	-0,66 (5,73)	-2,38 (-2,81;-1,95)	-6% (-8%;-5%)
≥45	706	-4,83 (6,38)	693	-2,38 (6,32)	-2,45 (-3,11;-1,79)	-4% (-5%;-3%)
Wartość uACR [mg/g][†]						
<30	665	-2,24 (6,19)	663	0,16 (5,92)	-2,40 (-3,05;-1,76)	-7% (-9%;-5%)
≥30 do ≤300	927	-2,46 (6,09)	937	0,05 (5,82)	-2,51 (-3,05;-1,97)	-7% (-8%;-5%)
>300	1712	-3,12 (6,21)	1705	-1,36 (6,19)	-1,77 (-2,19;-1,34)	-5% (-6%;-3%)

[^] p interakcji = 0,016 dla różnic bezwzględnych i 0,008 dla różnic procentowych;

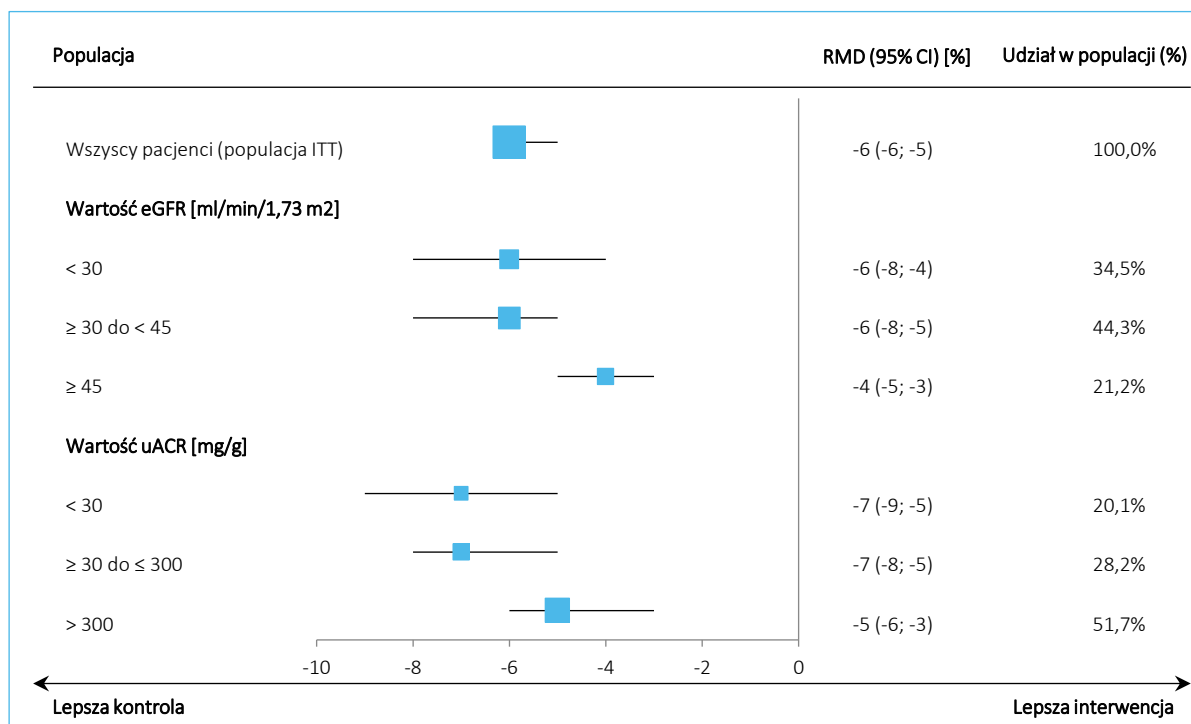
[†] p interakcji = 0,050 dla różnic bezwzględnych i 0,011 dla różnic procentowych

Ostry spadek eGFR w początkowym okresie leczenia empagliflozyną był widoczny we wszystkich analizowanych podgrupach, wyodrębnionych na podstawie wyjściowych wartości eGFR i uACR. Wyniki analizy podgrup, odrębnie dla różnic bezwzględnych i procentowych, przedstawiono także na poniższych wykresach.

Wykres 23. Bezwzględna różnica średnich, początkowych zmian wartości eGFR po rozpoczęciu leczenia [ml/min/1,73 m²] – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY



Wykres 24. Względna różnica średnich, początkowych zmian wartości eGFR po rozpoczęciu leczenia [ml/min/1,73 m²] – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



Dodatkowo, w badaniu EMPA-KIDNEY w podgrupach wyróżnionych wg wyjściowych wartości eGFR i uACR przeprowadzono eksploracyjną analizę *post-hoc* zmian wartości eGFR w 4-tygodniowym okresie

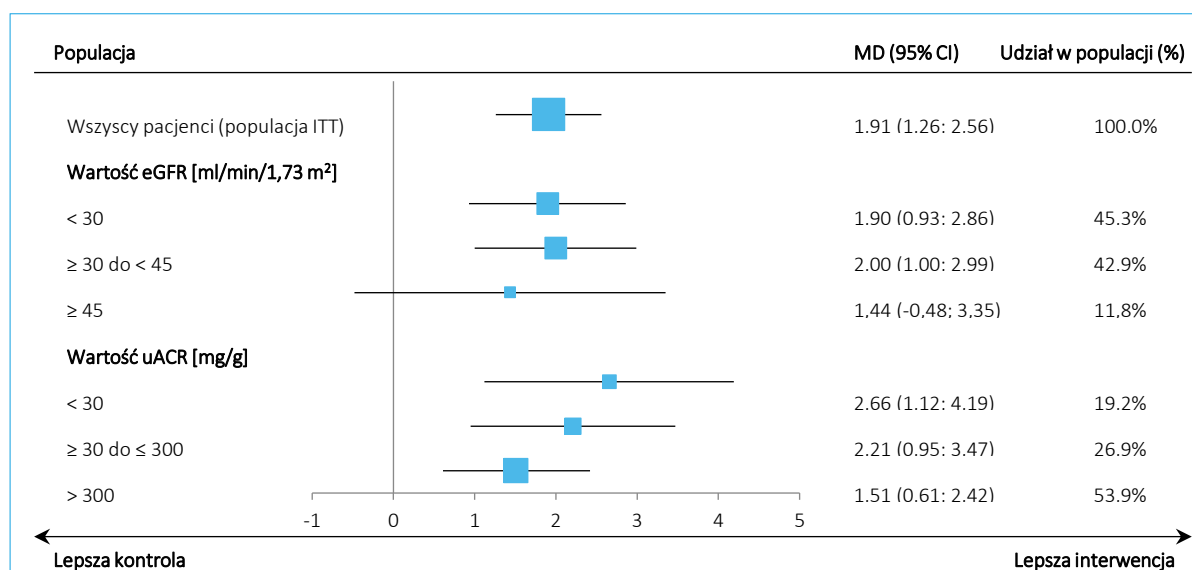
po zakończeniu leczenia empagliflozyną (w związku z zakończeniem badania). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Średnia wartość eGFR w okresie 4 tygodni po zakończeniu leczenia [ml/min/1,73 m²] – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Staplin 2023).

Populacja	EMPA		placebo		MD (95% CI)
	N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)	
Pacjenci obecni na ostatniej wizycie w badaniu	398	29,89 (4,59)	364	27,98 (4,46)	1,91 (1,26; 2,56)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]					
<30	175	22,50 (4,36)	170	20,61 (4,56)	1,90 (0,93; 2,86)
≥30 do <45	175	32,73 (4,36)	152	30,73 (4,56)	2,00 (1,00; 2,99)
≥45	48	47,89 (4,64)	42	46,45 (4,60)	1,44 (-0,48; 3,35)
Wartość uACR [mg/g]					
<30	68	32,25 (4,70)	78	29,60 (4,77)	2,66 (1,12; 4,19)
≥30 do ≤300	113	30,43 (4,57)	92	28,22 (4,60)	2,21 (0,95; 3,47)
>300	217	28,97 (4,71)	194	27,45 (4,74)	1,51 (0,61; 2,42)

Odwrócenie początkowego spadku eGFR związanego z rozpoczęciem leczenia empagliflozyną w 4-tygodniowym okresie po przerwaniu leczenia, tj. wyższe wartości eGFR u chorych w grupie EMPA, w porównaniu do wartości w grupie kontrolnej, odnotowano we wszystkich analizowanych podgrupach, niezależnie od wyjściowej wielkości ubytku eGFR i nasilenia albuminurii. Wyniki analizy podgrup przedstawiono także na wykresie.

Wykres 25. Średnia wartość eGFR w okresie 4 tygodni po zakończeniu leczenia [ml/min/1,73 m²] – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



6 Empagliflozyna *versus* placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające zastępcze punkty końcowe w krótszym okresie obserwacji (badanie EMPA-REG RENAL)

6.1 Opis metodyki włączonych badań

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

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

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

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie pacjentów oraz badaczy. Dostęp do przypisanych pacjentom kodów wygenerowanych podczas randomizacji ograniczono do osób niebiorących bezpośrednio

udziału w badaniu, odpowiedzialnych za stronę techniczną i nadzór. Leczenie przypisane pacjentowi pozostawało nieznanne dla pacjenta, personelu medycznego oraz personelu odpowiedzialnego za analizę danych przez cały czas trwania badania. Możliwość wcześniejszego zniesienia zaślepienia badacza istniała w razie sytuacji nagłych, które wymagały znajomości leczenia stosowanego przez pacjenta w celu zastosowania odpowiedniego leczenia lub zapewnienia bezpieczeństwa chorego.

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

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

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

Tabela 69. Charakterystyka metodyki badania EMPA-REG RENAL, EMPA vs placebo.

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

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

Skryningowi poddano 1317 pacjentów, z czego 576 wykluczono, najczęściej z powodu niespełnienia kryteriów selekcji do badania. Najpierw miał miejsce 2-tygodniowy okres *run-in* placebo, po którym nastąpiła randomizacja do odpowiednich grup. Ostatecznie w procesie randomizacji, przeprowadzonym z uwzględnieniem stadium przewlekłej choroby nerek jako czynnika stratyfikacyjnego, uwzględniono

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

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

Tabela 70. Przepływ pacjentów w badaniu EMPA-REG RENAL, EMPA vs placebo

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

† w tabeli podano wyniki randomizacji wyłącznie w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² (stadium 2 PChN), ponieważ wyłącznie w tej podgrupie jedną z ocenianych interwencji było leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg; w tabeli pominięto wyniki randomizacji podgrup z eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² (stadium 3 PChN) i z eGFR od ≥ 15 do < 30 ml/min/1,73 m² (stadium 4 PChN), których randomizowano wyłącznie do grup empagliflozyny 25 mg i placebo;

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

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

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

Tabela 71. Randomizacja, zaślepienie i kompletność obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (skala Jadad); EMPA vs placebo.

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

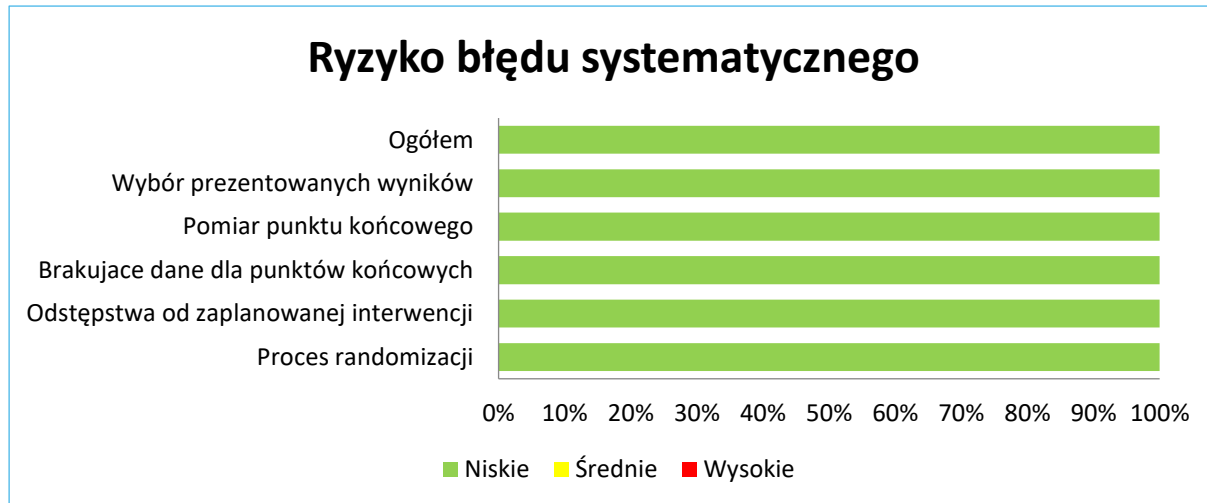
Pogłębioną ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu EMPA-REG RENAL przeprowadzono przy użyciu narzędzia zalecanego przez *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wyniki tej oceny dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu z randomizacją EMPA-REG RENAL narzędziem RoB2, EMPA vs placebo.

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

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

Wykres 26. Podsumowanie wyników oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu EMPA-REG RENAL, narzędziem RoB2; EMPA vs placebo.



6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania włączano pacjentów dorosłych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2. Wymagano, aby stężenie hemoglobiny glikowanej wynosiło od 7,0% do 10,0% w czasie skriningu oraz 2-tygodniowego okresu *run-in* placebo. Kolejnym istotnym kryterium włączenia było rozpoznanie przewlekłej choroby nerek

potwierdzone przez eGFR wynoszące od 15 do 90 ml/min/1,73 m² oszacowane wg wzoru MDRD. Wymagano, aby pacjenci kwalifikowani do badania przyjmujący standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, stosowali leki w stabilnych lub w maksymalnych tolerowanych dawkach przez ≥12 tygodni przed randomizacją. W przypadku stosowania insuliny dopuszczano korektę dawki w zakresie <10% dawki stosowanej w momencie randomizacji.

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

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

Tabela 73. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów zastosowane w rekrutacji do badania EMPA-REG RENAL; EMPA vs placebo.

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

EMPA-REG RENAL[&]

Kryteria wykluczenia

- Niekontrolowana hiperglikemia zdefiniowana jako stężenie glukozy na czczo >13,3 mmol/l w czasie 2-tygodniowego okresu *run-in* placebo
- Niewydolność nerek zdefiniowana jako eGFR <15 ml/min
- Konieczność stosowania przewlekłej dializy lub ostrej dializy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania
- Stan po transplantacji nerki
- Ostry zespół wieńcowy, udar mózgu lub TIA w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania
- Choroby wątroby
- Operacja przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 2 lat
- Choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat
- Leczenie farmakologiczne otyłości w ciągu 3 miesięcy przed skringiem lub interwencje powodujące niestabilność masy ciała w czasie skringingu

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

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

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

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

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

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

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

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

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

¹ wg wzoru MDRD;

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

³ normalizacja wartości do standardowych zakresów referencyjnych;

⁴ dane przedstawiono jako średnia (SE).

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

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

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

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

Czas trwania leczenia ocenianego w badaniu wynosił 52 tygodnie.

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

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

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

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

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

6.4 Skuteczność kliniczna

6.4.1 Zmiana wartości eGFR

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

Tabela 74. Zmiana eGFR względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

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

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

6.4.2 Zmiana kategorii albuminurii

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

Tabela 75. Zmiana wartości uACR od poziomu wyjściowego do 52 tygodnia badania, zmiana kategorii utraty albumin z moczem; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

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

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

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

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

Tabela 76. Progresja albuminurii u chorych z wyjściową normo- lub mikroalbuminurią, ocena w 52 tygodniu badania; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

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

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

6.4.3 Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy

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

Tabela 77. Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

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

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

6.4.4 Inne punkty końcowe skuteczności ocenione w badaniu

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

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

Tabela 78. Ciągłe punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

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

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

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

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

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

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

Tabela 79. Dychotomiczne punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

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

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

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

6.5 Bezpieczeństwo

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

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

6.5.1 Zdarzenia niepożądane

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

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

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

Punkt końcowy	EMPA, N = 98 n (%)	placebo, N = 95 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
- Hipoglikemia wymagająca zewnętrznej pomocy	1 (1,0%)	0 (0,0%)	2,91 (0,12; 70,54), p = 0,5115	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,4757
Zakażenia dróg moczowych ²	14 (14,3%)	15 (15,8%)	0,90 (0,46; 1,77), p = 0,7702	-0,02 (-0,12; 0,09), p = 0,7702
Zakażenia narządów płciowych ³	7 (7,1%)	6 (6,3%)	1,13 (0,39; 3,24), p = 0,8189	0,01 (-0,06; 0,08), p = 0,8185
Hipowolemia ⁴	1 (1,0%)	1 (1,1%)	0,97 (0,06; 15,28), p = 0,9824	0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9824
Złamania kości	2 (2,0%)	3 (3,2%)	0,65 (0,11; 3,78), p = 0,6282	-0,01 (-0,06; 0,03), p = 0,6262
AEs występujące najczęściej w grupie EMPA				
Hipoglikemia ⁵	27 (27,6%)	25 (26,3%)	1,05 (0,66; 1,67) p = 0,8467	0,01 (-0,11; 0,14) p = 0,8466
Zakażenie dróg moczowych ⁶	14 (14,3%)	14 (14,7%)	0,97 (0,49; 1,92) p = 0,9291	0,00 (-0,10; 0,09) p = 0,9291
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (14,3%)	7 (7,4%)	1,94 (0,82; 4,59) p = 0,1324	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1189

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

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

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

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

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

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

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

Do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania wyróżnionych w badaniu należała hipoglikemia, którą odnotowano u 27% pacjentów leczonych empagliflozyną oraz u 24% chorych otrzymujących placebo. Hipoglikemia wymagająca zewnętrznej pomocy wystąpiła jedynie u 1 pacjenta w grupie interwencji. Różnice w ryzyku występowania hipoglikemii oraz hipoglikemii wymagającej zewnętrznej

pomocy pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie, odpowiednio: RR = 1,10 (95% CI: 0,67; 1,78) oraz RR = 2,91 (95% CI: 0,12; 70,54). Zakażenia dróg moczowych odnotowano u 15% pacjentów a zakażenia narządów płciowych u 7% pacjentów. Dla obu kategorii zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupami EMPA vs placebo. Pozostałe zdarzenia wyróżnione jako AESI występowały rzadko (hipowolemia – 1%, złamania kości – 3%), a ryzyko ich występowania było podobne w obu grupach.

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

6.5.2 Parametry laboratoryjne

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

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

Tabela 80. Ocena bezpieczeństwa, parametry laboratoryjne; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

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

Parametr	EMPA, N = 98, średnia (SD)		placebo, N = 95, średnia (SD)		EMPA vs placebo, MD (95% CI)*
	Wartość wyjściowa	Zmiana względem wartości wyjściowej	Wartość wyjściowa	Zmiana względem wartości wyjściowej	
Stężenie fosforanów [mmol/l] ²	1,2 (0,1)	0,0 (0,1)	1,2 (0,1)	0,0 (0,1)	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000

¹ różnica pomiędzy wartością wyjściową i w 52 tygodniu badania;

² normalizacja wartości do zakresu referencyjnego.

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

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

Tabela 81. Ocena bezpieczeństwa, lipidogram; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

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

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

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

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

7.1

[Redacted text block]

Rycina 3.



[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

Tabela 83.

[Redacted table content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Wykres 27.



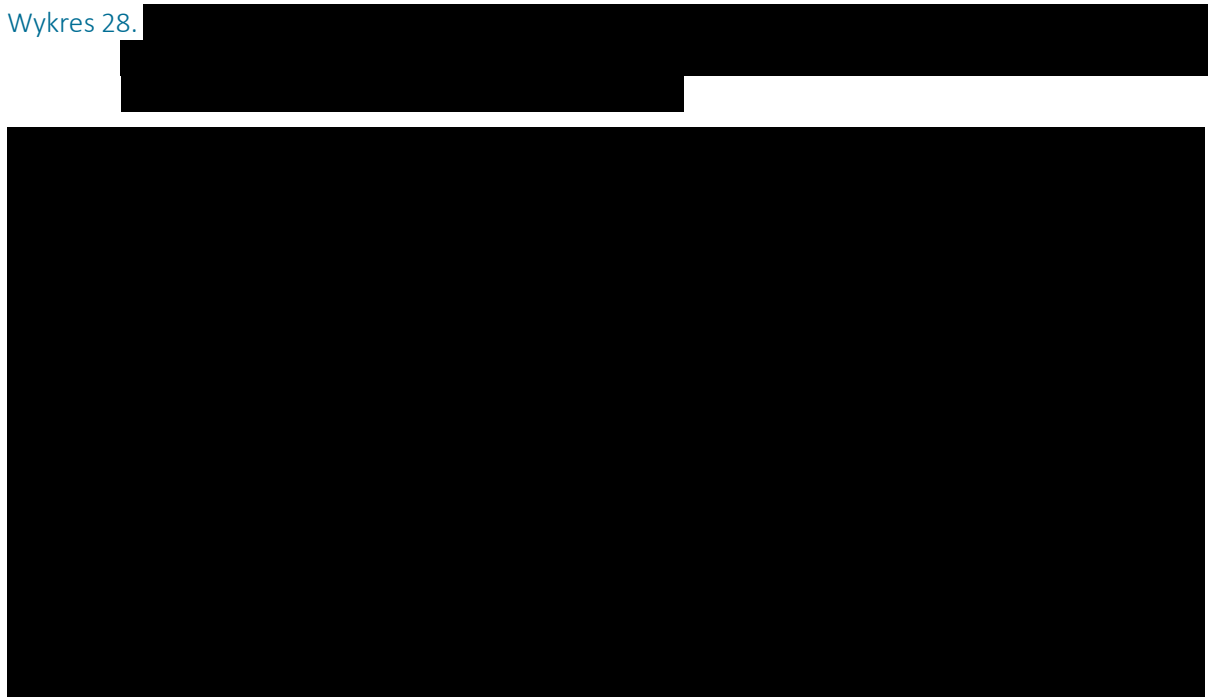
[Redacted text]

Tabela 84.

[Redacted header text]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				

Wykres 28.



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

Dane dotyczące podgrupy pacjentów zbliżonej do poszukiwanej subpopulacji chorych z PChN oraz wartością eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g w programie badań klinicznych EMPEROR (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure*), przeprowadzonym w celu rejestracji terapii empagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca zidentyfikowano w publikacji przedstawiającej wyniki oceny efektywności klinicznej tej terapii w podziale na podgrupy spełniające kryteria poszczególnych kategorii ryzyka następstw klinicznych choroby nerek wg KDIGO (ryzyko małe, umiarkowanie zwiększone, duże i bardzo duże): *Butler 2023*.

W analizowanej pracy poszukiwanej podgrupie w największym stopniu odpowiadali pacjenci z wyjściowo umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN. Zgodnie z kryteriami KDIGO podgrupa ta obejmowała pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR w zakresie 30-300 mg/g lub z eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g. Jest to zatem subpopulacja z nieznacznym ubytkiem eGFR lub normoalbuminurią, bez udziału pacjentów ze znacznie zmniejszonym eGFR lub znacznie zwiększoną albuminurią. Pacjenci z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR w zakresie 30-200 mg/g, jak również chorzy z eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g nie byli kwalifikowani do badania EMPA-KIDNEY.

Populację prezentowanej podgrupy z programu klinicznego EMPEROR, w stosunku do populacji badania EMPA-KIDNEY i populacji wnioskowanej, pod względem kryteriów włączenia odnoszących się do eGFR i albuminurii można porównać także na przedstawionym dalej schemacie.

Rycina 4. Przybliżony zakres prezentowanej w ramach uzupełnienia danych podgrupy z programu klinicznego EMPEROR, w porównaniu do populacji badania EMPA-KIDNEY i populacji wnioskowanej w na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO; EMPA vs placebo.

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

Składające się na program EMPEROR badania EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved stanowiły główne dowody naukowe przedłożone do oceny AOTMiT w ramach analiz klinicznych, złożonych w związku z wnioskami o refundację produktu leczniczego Jardiance u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (odrębne wnioski dla populacji chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca [LVEF] i dla chorych z zachowaną lub łagodnie obniżoną LVEF). Przedłożone wówczas analizy kliniczne z pełną charakterystyką, oceną jakości i wynikami badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, wraz z wynikami weryfikacji przedłożonych materiałów przez AOTMiT, są dostępne w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT (AOTMiT ZLC 160/2021, AOTMiT ZLC 146/2022). Poniżej przedstawiono skróto tylko najważniejsze informacje dotyczące metodyki i wyjściowej populacji wspomnianych badań, a następnie pochodzące z publikacji *Butler 2023* wyniki uzyskane w podgrupie zbliżonej do pacjentów z PChN (nieuwzględnionej w badaniu EMPA-KIDNEY).

Obie pierwotne próby kliniczne były dużymi, wielośrodkowymi badaniami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przeprowadzonymi w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny u chorych z niewydolnością serca, odpowiednio – ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved.

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

Ocena jakości badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, przeprowadzona zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, wykazała niskie ryzyko błędu systematycznego. Populację programu EMPEROR stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV), z LVEF $\leq 40\%$ w badaniu EMPEROR-Reduced lub LVEF $>40\%$ w badaniu EMPEROR-Preserved, z podwyższonym stężeniem NT-proBNP o różnych punktach odcięcia w zależności od wartości LVEF, rozpoznania migotania przedsionków i wcześniejszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Do obu badań włączano pacjentów z wyjściową wartością eGFR (wg wzoru CKD-EPI) <20 ml/min/1,73 m², nie poddawanych dializoterapii, nie określono natomiast żadnych kryteriów włączenia lub wykluczenia odnoszących się do wyjściowego nasilenia albuminurii. Do badania EMPEROR-Reduced włączono i poddano randomizacji 3730, a do badania EMPEROR-Preserved – 5988 pacjentów. W obu badaniach pacjentów przydzielono losowo do terapii empagliflozyną w dawce 10 mg lub placebo, stosowanych jako leczenie dodane do optymalnej terapii standardowej. Pacjenci kontynuowali stosowane wyjściowo, stabilne, optymalne leczenie standardowe, zgodne z najnowszymi lokalnymi zaleceniami – większość chorych przyjmowała beta-blokery, diuretyki, leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego, a także ACEi lub ARB. W populacji badania EMPEROR-Reduced lek z grupy ACEi stosowało wyjściowo 45,7%, a ARB – 24,3% chorych. W populacji badania EMPEROR-Preserved łącznie ACEi lub ARB stosowało $>80\%$ pacjentów. Oba badania prowadzono w schemacie *event-driven*. Mediana okresu obserwacji wyniosła 16 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (*AKL Jardiance 2021, AKL Jardiance 2022*).

Analizę *Butler 2023* przeprowadzono w łącznej populacji badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (N = 9714 na 9718 poddanych randomizacji w obu pierwotnych badaniach łącznie). W tej populacji podgrupa chorych z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO liczyła 2822 pacjentów (29,1% populacji wyjściowej), z czego 1440 chorych było leczonych empagliflozyną, a 1382 otrzymywało placebo. Około 2/3 opisywanej podgrupy cierpiało na niewydolność serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną LVEF (LVEF $>40\%$ u 62,4% pacjentów). Podgrupa ta charakteryzowała się wyjściowo wartością eGFR o medianie 60,5 ml/min/1,73 m², a mediana uACR wynosiła 30,1 mg/g. Wyjściowe współistnienie cukrzycy odnotowano u poniżej połowy pacjentów w analizowanej podgrupie (47,6%), a u prawie 40% niewydolność serca rozwinęła się na podłożu choroby niedokrwiennej. Lek z grupy ACEi, ARB lub ARNI stosowało wyjściowo 85% pacjentów; bardzo często ($>80\%$) pacjenci przyjmowali również leki moczopędne i beta-blokery.

W obu badaniach wyjściowe grupy EMPA i kontrolna były dobrze zbalansowane pod względem ocenionych charakterystyk wyjściowych (*AKL Jardiance 2021, AKL Jardiance 2022*); w publikacji *Butler 2023* nie

podano danych umożliwiającą ocenę wyjściowego zbalansowania charakterystyk wyjściowych pomiędzy grupami EMPA i kontrolną w analizowanych podgrupach łącznej populacji programu EMPEROR wg kategorii ryzyka KDIGO. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące kluczowych wyjściowych charakterystyk opisywanej podgrupy z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN.

Tabela 85. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna podgrupy pacjentów z programu klinicznego EMPEROR z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo.

Charakterystyka [^]	Program EMPEROR, podgrupa z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO ^{&} (N = 2822)	
Wiek, mediana (IQR)	70,1 (64,0, 78,0)	
Płeć żeńska	1052 (37,3%)	
Rasa biała	2067 (73,2%)	
Europa lub Ameryka Płn.	1494 (52,9%)*†	
eGFR, mediana (IQR) [ml/min/1,73 m ²]	60,5 (52,5; 76,0)	
uACR, mediana (IQR) [mg/g]	30,1 (9,7; 69,0)	
HHF w ciągu ostatniego roku	696 (24,7%)	
Masa ciała, mediana (IQR) [kg]	78,0 (66,3; 92,5)	
LVEF ≤ 40	1060 (37,6%)	
NYHA II	2256 (79,9%)	
Cukrzyca	1343 (47,6%)	
Nadciśnienie tętnicze	2359 (83,6%)	
Migotanie przedsionków	1343 (47,6%)	
HF o etiologii niedokrwiennej	1111 (39,4%)	
Wyjściowo stosowane leczenie	ACEi, ARB lub ARNI	2395 (84,9%)
	Lek moczopędny	2331 (82,6%)
	Beta-bloker	2528 (89,6%)
	MRA	1464 (51,9%)

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

[&] źródło danych: *Butler 2023*;

[†] Europa (Zachodnia lub Wschodnia) – 1172 (41,5%)

W analizie *Butler 2023* ocenie poddano skuteczność empagliflozyny w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych: sercowo-naczyniowych (w tym związanych z niewydolnością serca), zgonów oraz jednego, złożonego punktu końcowego nerkowego. Wymienione analizowano jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia – w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, z wyjątkiem czasu do pierwszej i kolejnych hospitalizacji z powodu niewydolności serca, analizowanego w modelu *joint frailty*. Oba

wspomniane modele uwzględniały korektę wyjściowych różnic pomiędzy grupami EMPA i placebo pod względem wieku, frakcji wyrzutowej, regionu, płci i statusu rozpoznania cukrzycy. Wyniki uzyskane przez autorów cytowanej pracy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Wyniki oceny zdarzeń istotnych klinicznie (dychotomiczne punkty końcowe) – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (Butler 2023).

Punkt końcowy	EMPA (N = 1440)		placebo (N = 1382)		HR (95% CI)
	n (%*)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%*)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Progresja choroby nerek [^]	12 (0,8%)	0,56	23 (1,7%)	1,16	0,48 (0,24; 0,97)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	184 (12,8%)	7,27	265 (19,2%)	11,30	0,63 (0,52; 0,76)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (pierwsza i kolejne)	n zdarzeń = 197	bd.	n zdarzeń = 265	bd.	0,70 (0,54; 0,90)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (pierwsza)	116 (8,1%)	4,58	180 (13,0%)	7,68	0,59 (0,47; 0,74)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	101 (7,0%)	3,79	135 (9,8%)	5,31	0,70 (0,54; 0,91)
Zgon, bez względu na przyczynę	176 (12,2%)	6,60	186 (13,5%)	7,31	0,88 (0,72; 1,09)

[^] złożony nerkowy punkt końcowy, zdefiniowany jako: trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$ lub schyłkowa niewydolność nerek (przewlekła dializoterapia lub przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do <15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR <30 ml/min/1,73 m²) lub zgon z przyczyn nerkowych

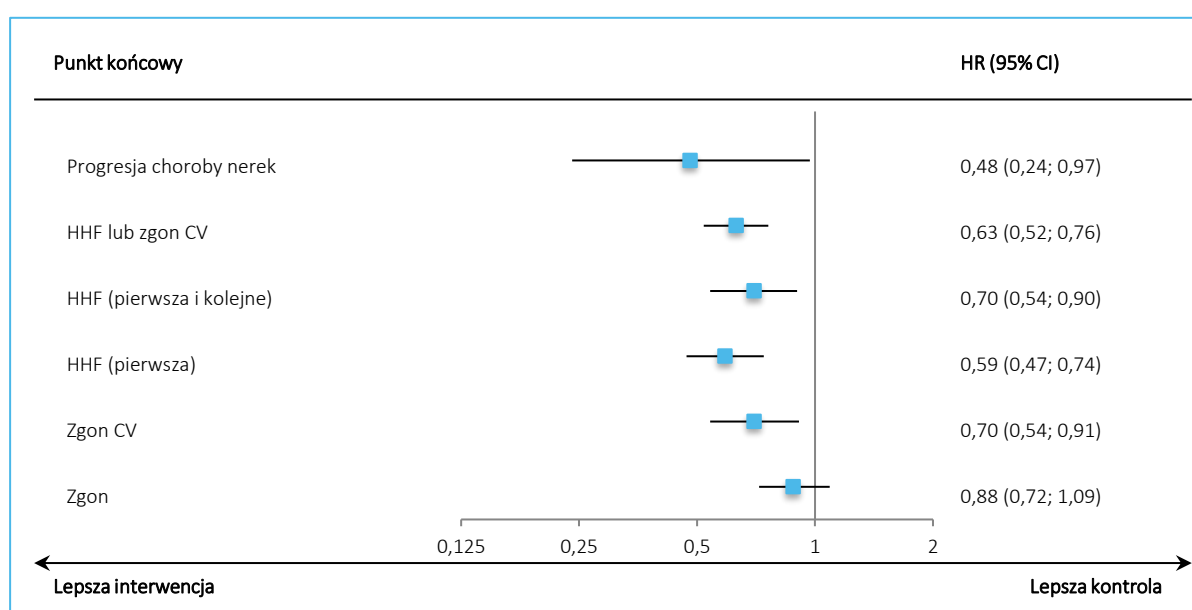
W analizowanej populacji pacjentów z niewydolnością serca współistniejącą z PChN, z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g (umiarkowane ryzyko progresji PChN wg KDIGO), w okresie obserwacji o medianie 16–26 miesięcy, dodanie empagliflozyny do terapii standardowej związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem, o 52% względem placebo, ryzyka progresji choroby nerek, zdefiniowanej jako trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$, schyłkowa niewydolność nerek (przewlekła dializoterapia lub przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do <15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR <30 ml/min/1,73 m²) lub zgon z przyczyn nerkowych: HR = 0,48 (95% CI: 0,24; 0,97).

W tej samej podgrupie terapia empagliflozyną wykazywała skuteczność ocenianą poprzez występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych – odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka: hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 37%; HR = 0,63 [95% CI: 0,52; 0,76]); pierwszej i kolejnej, jak również pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca

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

Opisane wyżej wyniki przedstawiono także na wykresie.

Wykres 29. Wyniki oceny zdarzeń istotnych klinicznie (dychotomiczne punkty końcowe) – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR.



W opisywanej pracy oceniono również średnioroczną zmianę wartości eGFR. Analizę przeprowadzono w modelu mieszanym dla pomiarów powtarzanych, w trzech wariantach: w całym okresie leczenia (*total slope*) i z wyłączeniem początkowego, 4-tygodniowego okresu leczenia (ang. *chronic slope*) – w obu przypadkach z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami EMPA i placebo pod względem wieku, frakcji wyrzutowej, regionu, płci i statusu rozpoznania cukrzycy; jak również z uwzględnieniem całego okresu leczenia i 30-dniowego okresu po odstawieniu leku, z przypisaniem wag zależnych od kowariancji (ang. *unconfounded slope*). Ze względu na stwierdzoną heterogeniczność wyników pomiędzy badaniami EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (uzyskanych w całych populacjach badań, bez względu na ryzyko KDIGO) autorzy cytowanej pracy nie przeprowadzili analizy średniorocznej zmiany eGFR w łącznej populacji programu EMPEROR, lecz wyłącznie w odrębnych, wyjściowych populacjach badań. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87. Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (Butler 2023).

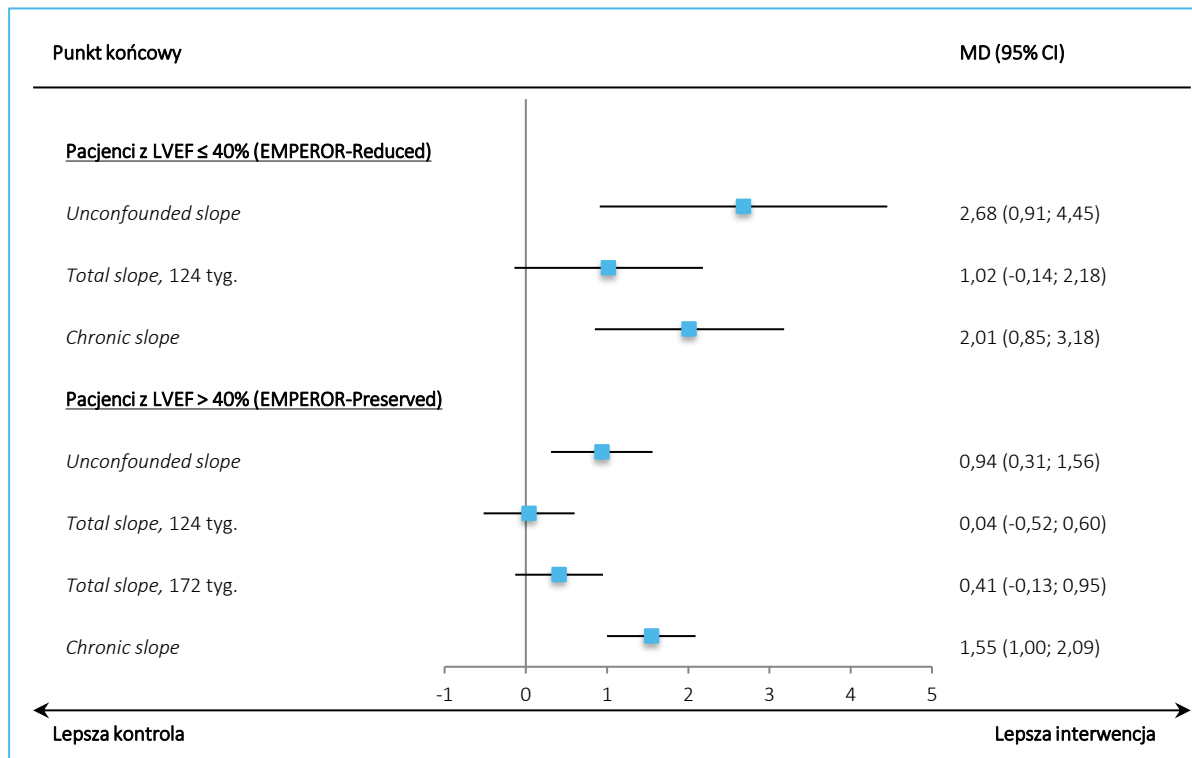
Punkt końcowy	EMPA		placebo		MD (95% CI) [ml/min/1,73 m ² /rok]
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	
EMPEROR-Reduced					
<i>Unconfounded slope</i>	518	-0,34 (0,63)	497	-3,02 (0,65)	2,68 (0,91; 4,45)
<i>Total slope, 124 tyg. obserwacji</i>	518	-2,11 (0,41)	497	-3,13 (0,43)	1,02 (-0,14; 2,18)
<i>Chronic slope</i>	518	-0,57 (0,41)	497	-2,58 (0,43)	2,01 (0,85; 3,18)
EMPEROR-Preserved					
<i>Unconfounded slope</i>	882	-1,50 (0,22)	835	-2,44 (0,23)	0,94 (0,31; 1,56)
<i>Total slope, 124 tyg. obserwacji</i>	882	-2,73 (0,20)	835	-2,77 (0,20)	0,04 (-0,52; 0,60)
<i>Total slope, 172 tyg. obserwacji</i>	882	-2,32 (0,19)	835	-2,74 (0,20)	0,41 (-0,13; 0,95)
<i>Chronic slope</i>	882	-1,30 (0,19)	835	-2,84 (0,20)	1,55 (1,00; 2,09)

Zarówno w badaniu EMPEROR-Reduced, jak i w badaniu EMPEROR-Preserved średnioroczne spadki wartości eGFR, niezależnie od wariantu analizowanych krzywych, w podgrupach pacjentów z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem PChN wg KDIGO były mniejsze u chorych leczonych empagliflozyną niż u pacjentów przyjmujących placebo, jednak istotność statystyczną osiągnęły tylko różnice zmian analizowane w całym okresie obserwacji, z uwzględnieniem czasu po odstawieniu leczenia i kowariantów (*unconfounded slope*) oraz różnice zmian analizowane bez początkowego okresu leczenia (*chronic slope*). Różnice analizowane w całym okresie leczenia (*total slope*) były mniejsze i nie spełniły kryterium istotności statystycznej.

Różnice pomiędzy grupami EMPA i placebo były większe w badaniu EMPEROR-Reduced (pacjenci z LVEF ≤40%), niż w badaniu EMPEROR-Preserved (pacjenci z LVEF >40%). Niemniej w obu populacjach pacjentów różnica w średniorocznym spadku eGFR analizowanym jako *unconfounded slope* i *chronic slope* na korzyść empagliflozyny, była istotna zarówno statystycznie, jak i klinicznie (>0,5–1,0 ml/min/1,73 m²): MD równe, odpowiednio, 2,68 (95% CI: 0,91; 4,45) i 2,01 (95% CI: 0,85; 3,18) ml/min/1,73 m²/rok w podgrupie badania EMPEROR-Reduced oraz 0,94 (95% CI: 0,31; 1,56) oraz 1,55 (95% CI: 1,00; 2,09) ml/min/1,73 m²/rok w podgrupie badania EMPEROR-Preserved.

Opisane wyżej wyniki przedstawiono także na wykresie.

Wykres 30. Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR.



W analizowanej subpopulacji z umiarkowanym ryzykiem zdarzeń w populacji programu klinicznego EMPEROR oceniono również wpływ empagliflozyny na ryzyko zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy, wyrażone w publikacji źródłowej jako ilorz szans (OR) oraz oszacowane w analizie własnej w postaci parametrów RR i RD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 88. Wyniki oceny bezpieczeństwa – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (*Butler 2023*).

Punkt końcowy	EMPA (N = 1440), n (%)	placebo (N = 1380), n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)* p =	RD (95% CI)* p =
AE, ogółem	1170 (81,3%)	1141 (82,7%)	0,89 (0,74; 1,09)	0,98 (0,95; 1,02) p = 0,3229	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3228
Ciężkie AE	617 (42,8%)	665 (48,2%)	0,80 (0,69; 0,93)	0,89 (0,82; 0,96) p = 0,0044	-0,05 (-0,09; -0,02) NNT = 19 (12; 60) p = 0,0044
AE prowadzące do przerwania leczenia	230 (16,0%)	244 (17,7%)	0,87 (0,72; 1,07)	0,90 (0,77; 1,06) p = 0,2253	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2253

Punkt końcowy	EMPA (N = 1440), n (%)	placebo (N = 1380), n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ostra niewydolność nerek	135 (9,4%)	138 (10,0%)	0,93 (0,72; 1,19)	0,94 (0,75; 1,17) p = 0,5748	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5750
Nadmierna utrata płynów	174 (12,1%)	131 (9,5%)	1,30 (1,02; 1,65)	1,27 (1,03; 1,58) p = 0,0274	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 39 (21; 329) p = 0,0263
Zakażenie dróg moczowych	110 (7,6%)	86 (6,2%)	1,26 (0,94; 1,70)	1,23 (0,93; 1,61) p = 0,1428	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1410
Złamanie kości	49 (3,4%)	45 (3,3%)	1,05 (0,69; 1,59)	1,04 (0,70; 1,55) p = 0,8338	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8337
Potwierdzona hipoglikemia	21 (1,5%)	19 (1,4%)	1,05 (0,56; 1,97)	1,06 (0,57; 1,96) p = 0,8548	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8547
Zakażenie genitalne	31 (2,2%)	16 (1,2%)	1,89 (1,02; 3,47)	1,86 (1,02; 3,38) p = 0,0428	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 101 (52; 1826) p = 0,0380

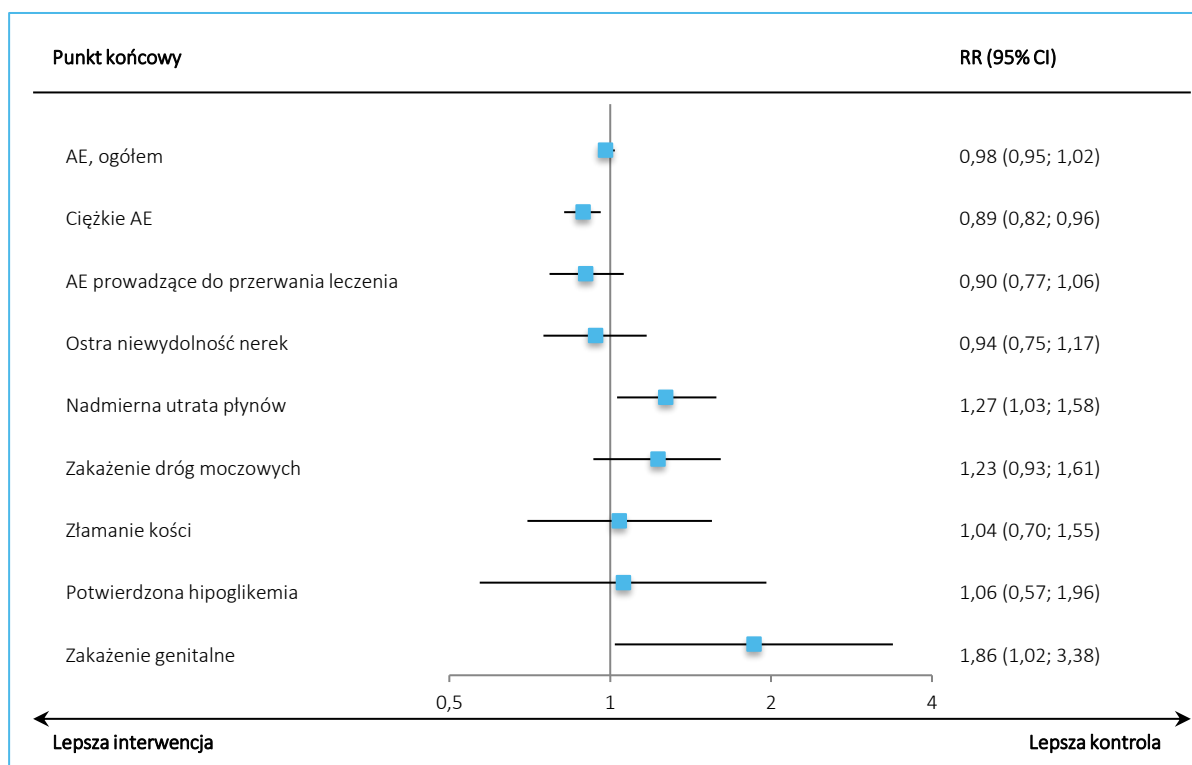
W łącznej subpopulacji pacjentów z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO programu klinicznego EMPEROR ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia było zbliżone wśród leczonych empagliflozyną i przyjmujących placebo. Przyjmowanie empagliflozyny było natomiast związane z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do placebo: 42,8% vs 48,2%; RR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96); RD = -0,05 (95% CI: -0,09; -0,02); NNT = 19 (95% CI: 12; 60). Podane wyniki dla podgrupy są spójne z zależnościami stwierdzonymi przez autorów cytowanej pracy *Butler 2023* w całej analizowanej populacji.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wytypowanych do oceny ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2, u pacjentów leczonych empagliflozyną nie obserwowano zwiększonego, w porównaniu z placebo, ryzyka ostrej niewydolności nerek, złamania kości ani potwierdzonej hipoglikemii (RR <1 lub bliskie jedności, nieistotne statystycznie). Przyjmowanie empagliflozyny związane było natomiast z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadmiernej utraty płynów (12,1% vs 9,5%; RR = 1,27 [95% CI: 1,03; 1,58]; NNH = 39 [95% CI: 21; 329]) i zakażeń genitalnych (2,2% vs 1,2%; RR = 1,86 [95% CI: 1,02; 3,38]; NNH = 101 [95% CI: 52; 1826]). Podane wyniki dla podgrupy są spójne z zależnościami stwierdzonymi przez autorów cytowanej pracy *Butler 2023* w całej analizowanej populacji. Ponadto w grupie EMPA całej populacji programu EMPEROR stwierdzono istotnie zwiększoną, względem grupy kontrolnej, szansę wystąpienia zakażenia dróg moczowych. W analizowanej podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO ryzyko tego zdarzenia

było także (liczbowo) wyższe u chorych leczonych empagliflozyną (7,6% vs 6,2%; RR = 1,23 [95% CI: 0,93; 1,61]), a brak istotności różnicy w analizie podgrup może wynikać ze zmniejszonej, względem analizy w całej populacji, mocy statystycznej – w kontekście wyników uzyskanych w całej populacji ryzyko zakażenia dróg moczowych należy zatem uznać za podwyższone także w analizowanej podgrupie.

Opisane wyżej wyniki przedstawiono także na wykresie.

Wykres 31. Wyniki oceny bezpieczeństwa – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² i uACR < 30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR.



8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Jardiance z dnia 29 lipca 2024 r. (*ChPL Jardiance 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2

Łącznie 15 582 pacjentów z cukrzycą typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny, z czego 10 004 pacjentów otrzymywało empagliflozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika, pioglitazonem, inhibitorami DPP-4 lub insuliną.

W 6 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 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 sulfonilomocznika 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%).

Przewlekła choroba nerek

W badaniu *EMPA-KIDNEY* wzięli udział pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (N = 6 609) i otrzymywali 10 mg empagliflozyny lub placebo. Około 44% pacjentów było chorych na cukrzycę typu 2. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *EMPA-KIDNEY* były dna moczanowa (empagliflozyna 7,0%

w porównaniu z placebo 8,0%) i ostre uszkodzenie nerek (empagliflozyna 2,8% w porównaniu z placebo 3,5%), które zgłaszano częściej u pacjentów przyjmujących placebo.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny był zasadniczo spójny w badanych wskaźnikach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tabela 89. Wykaz działań niepożądanych (MedDRA) obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli (*ChPL Jardiance 2024*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania działań dowolnego stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych, zakażenie dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna)	Często
	martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną)	Bardzo często
	pragnienie	Często
	kwasica ketonowa	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd (uogólniony), wysypka	Często
	pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania działań dowolnego stopnia
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

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach i była podobna jak po zastosowaniu placebo u pacjentów stosujących empagliflozynę w monoterapii, jako leczenie skojarzone z metforminą, jako leczenie skojarzone z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, jako leczenie skojarzone z linagliptyną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej oraz w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyną i metforminą. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%), jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 19,5%; 25 mg empagliflozyny: 28,4%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg i 25 mg empagliflozyny: 36,1%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 39,8%, empagliflozyna 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empagliflozyna 10 mg: 51,1%, empagliflozyna 25 mg: 57,7%, placebo: 58% w ciągu 52 tygodni badania).

W badaniach niewydolności serca EMPEROR obserwowano podobną częstość występowania hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z 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 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%).

W badaniach niewydolności serca EMPEROR zwiększone oddawanie moczu obserwowano z podobną częstością występowania u pacjentów leczonych empagliflozyną i placebo (10 mg empagliflozyny: 0,9%, placebo 0,5%).

Zakażenie dróg moczowych

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo (7,0% i 7,2%), i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (8,8%). Podobnie jak w przypadku placebo, zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie) zakażenia dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo; nie było takiej różnicy w przypadku mężczyzn.

Zmniejszenie objętości płynów

Ogólna częstość występowania zmniejszenia objętości płynów (obejmującego określone wcześniej takie terminy jak spadek ciśnienia krwi [określony ambulatoryjnie], spadek skurczowego ciśnienia krwi, odwodnienie, niedociśnienie, hipowolemia, hipotonia ortostatyczna oraz omdlenie) była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 0,6%; 25 mg empagliflozyny: 0,4%) i placebo (0,3%). Częstość występowania zmniejszenia objętości płynów była zwiększona u pacjentów

w wieku 75 lat i starszych leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 2,3%; 25 mg empagliflozyny: 4,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2,1%).

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej

Ogólna częstość występowania przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi i obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę lub placebo (zwiększenie stężenia kreatyniny: empagliflozyna 10 mg 0,6%, empagliflozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; zmniejszenie szybkości filtracji kłębuszkowej; empagliflozyna 10 mg 0,1%, empagliflozyna 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Występujące początkowo zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej u pacjentów leczonych empagliflozyną jako terapią uzupełniającą leczenie metforminą zwykle ustępowało w trakcie ciągłego leczenia lub było odwracalne po zakończeniu leczenia tym lekiem.

Konsekwentnie w badaniu EMPA-REG OUTCOME u pacjentów leczonych empagliflozyną obserwowano występujący początkowo spadek eGFR (średnia: 3 ml/min/1,73 m²). Następnie wartość eGFR utrzymywała się w czasie trwania leczenia. Średnia wartość eGFR powracała do wartości początkowej po zakończeniu leczenia, co sugeruje, że w patogenezie tych zmian czynnościowych nerek mogą odgrywać rolę ostre zmiany hemodynamiczne. Zjawisko to było również obserwowane w badaniach niewydolności serca EMPEROR i badaniu EMPA-KIDNEY.

Zwiększenie stężenia lipidów w surowicy

Średnie zwiększenie procentowe od punktu początkowego dla 10 mg i 25 mg empagliflozyny w porównaniu z placebo wynosiło odpowiednio dla cholesterolu całkowitego 4,9% i 5,7% w porównaniu z 3,5%; dla cholesterolu HDL 3,3% i 3,6% w porównaniu z 0,4%; dla cholesterolu LDL 9,5% i 10,0% w porównaniu z 7,5%; dla trójglicerydów 9,2% i 9,9% w porównaniu z 10,5%.

Zwiększenie wartości hematokrytu

Średnia zmiana wartości hematokrytu od punktu początkowego wynosiła odpowiednio 3,4% i 3,6% dla 10 mg i 25 mg empagliflozyny w porównaniu z 0,1% dla placebo. W badaniu EMPA-REG OUTCOME wartości hematokrytu powróciły do wartości wyjściowych po 30-dniowym okresie kontroli po zakończeniu leczenia.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu poszerzenia informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

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

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

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) podano informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanym ze stosowaniem leku Jardiance (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) jest hipoglikemia, gdy lek jest przyjmowany z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną, oraz zmniejszona ilość płynów w organizmie, gdy preparat stosowany jest w leczeniu niewydolności serca (*EMA 2024*).

Przeszukano także najnowsze dokumenty Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2021-2024 dostępne na stronie EMA. W 19 umieszczono wzmiankę o produkcie leczniczym Jardiance. Dokumenty te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 90. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Jardiance.

Data spotkania PRAC (źródło)	Nr sprawy	Szczegóły dotyczące postępowania
10-13 czerwca 2024 r. (<i>PRAC 2024b</i>)	EMA/H/C/00267 7/WS2571/0082	Przedłożenie końcowego raportu z badania 1245-0201: nieeksperymentalnego badania PASS oceniającego ryzyko ostrego zapalenia trzustki u pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających leczenie empagliflozyną w porównaniu do innych doustnych leków hipoglikemizujących (innych niż inhibitory SGLT2 oraz leki inkretynowe). Przedłożenie zaktualizowanego RMP.
8-11 stycznia 2024 r. (<i>PRAC 2024a</i>)	EPITT 20019	Nowy sygnał dot. bezpieczeństwa: występowanie przypadków policytemii Ze względu na odnalezienie informacji o przypadkach policytemii obserwowanych u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2 wskazano konieczność dalszej oceny pod tym kątem dla produktów zawierających inhibitor SGLT2, jednak w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających empagliflozynę (Jardiance) uznano, że zawarte w ChPL informacje odnośnie wzrostu hematokrytu są wystarczające i nie ma konieczności prowadzenia dalszych działań.

Data spotkania PRAC (źródło)	Nr sprawy	Szczegóły dotyczące postępowania
27-30 listopada 2023 r. (PRAC 2023e)	EMA/H/C/00267 7/WS2571/0082	Przedłożenie końcowego raportu z badania 1245-0201: nieeksperymentalnego badania PASS oceniającego ryzyko ostrego zapalenia trzustki u pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających leczenie empagliflozyną w porównaniu do innych doustnych leków hipoglikemizujących (innych niż inhibitory SGLT2 oraz leki inkretynowe). Przedłożenie zaktualizowanego RMP.
25-28 września 2023 r. (PRAC 2023d)	EMA/H/C/00267 7/MEA 004.7	Odpowiedź podmiotu odpowiedzialnego na MEA 004.6 i przedłożenie poprawionej wersji protokołu do badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2) zgodnie z wnioskiem o informacje uzupełniające (RSI) przyjętym w październiku 2022 r.
11-14 kwietnia 2023 r. (PRAC 2023c)	EMA/H/C/00267 7/II/0076	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację dzieci w wieku ≥ 10 lat z cukrzycą typu 2 na podstawie wyników badania DINAMO 1218-0091. Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP.
13-16 marca 2023 r. (PRAC 2023b)	EMA/H/C/00267 7/II/0074	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z przewlekłą chorobą nerek na podstawie wyników badania EMPA-KIDNEY. Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP.
6-9 lutego 2023 r. (PRAC 2023a)	EMA/H/C/00267 7/WS2406/0075	Aktualizacja ChPL poprzez usunięcie ostrzeżenia o ryzyku uszkodzenia wątroby w oparciu o końcowe wyniki badania 1245.96: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka ostrego uszkodzenia wątroby, ostrego uszkodzenia nerek, przewlekłej choroby nerek, poważnych powikłań zakażeń układu moczowego, zakażeń narządów płciowych, cukrzycowej kwasicy ketonowej w populacji chorych z cukrzycą typu 2 stosujących empagliflozynę w porównaniu do inhibitorów DPP-4. Przedłożenie zaktualizowanego RMP.
28 listopada – 1 grudnia 2022 r. (PRAC 2022f)	PSUSA/00010388/ 202204	Ocena procedury PSUSA
26-29 września 2022 r. (PRAC 2022e)	EMA/H/C/00267 7/MEA 004.6	Odpowiedź podmiotu odpowiedzialnego na MEA 004.5 (piąta monitorująca analiza <i>interim</i> badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2) zgodnie z wnioskiem o informacje uzupełniające (RSI) przyjętym w maju 2022 r.
7-10 czerwca 2022 r. (PRAC 2022d)	EMA/H/C/00267 7/WS2196/0063	Aktualizacja ChPL poprzez usunięcie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka amputacji kończyny dolnej (na podstawie ostatecznej metaanalizy danych z badania 1245.171 obejmującego próby 1245.25 [EMPA-REG OUTCOME], 1245.110 [EMPEROR-HFpEF], 1245.121 [EMPEROR-HFREF]) Aktualizacja informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP stosowanie do powyższego
2-5 maja 2022 r. (PRAC 2022c)	EMA/H/C/00267 7/MEA 004.5	Dodanie poprawki do protokołu badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2
4-7 kwietnia 2022 r. (PRAC 2022b)	EMA/H/C/00267 7/WS2223/0066/ G	Przedłożenie końcowego raportu z 5-letniego badania PASS 1245.146 dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających empagliflozynę mającego na celu ocenę ryzyka występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej

Data spotkania PRAC (źródło)	Nr sprawy	Szczegóły dotyczące postępowania
		Przedłożenie zaktualizowanego RMP w celu usunięcia złamań kości sklasyfikowanych jako ważne potencjalne ryzyko oraz brakującej informacji o ciąży i karmieniu piersią
7-10 lutego 2022 r. (PRAC 2022a)	EMA/H/C/00267 7/WS2196/0063	Aktualizacja ChPL poprzez usunięcie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka amputacji kończyny dolnej (na podstawie ostatecznej metaanalizy danych z badania 1245.171 obejmującego próby 1245.25 [EMPA-REG OUTCOME], 1245.110 [EMPEROR-HFpEF], 1245.121 [EMPE-ROR-HFrEF]) Aktualizacja informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP stosowanie do powyższego
29 listopada- 2 grudnia 2021 r. (PRAC 2021f)	EMA/H/C/00267 7/II/0060	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z HFpEF na podstawie wyników badania 1245.110 (EMPEROR-Preserved) Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP stosowanie do powyższego
	PSUSA/00010388/ 202104	Ocena procedury PSUSA
25-28 października 2021 r. (PRAC 2021e)	EMA/H/C/00267 7/MEA 002.11	Dodanie poprawki do protokołu badania 1245.96: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka ostrego uszkodzenia wątroby, ostrego uszkodzenia nerek, przewlekłej choroby nerek, poważnych powikłań zakażeń układu moczowego, zakażeń narządów płciowych, cukrzycowej kwasicy ketonowej w populacji chorych z cukrzycą typu 2 stosujących empagliflozynę w porównaniu do inhibitorów DPP-4
27-30 września 2021 r. (PRAC 2021d)	EMA/H/C/00267 7/MEA 010.4	Raport z analizy <i>interim</i> badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2
6-9 kwietnia 2021 r. (PRAC 2021c)	EMA/H/C/00267 7/II/0055	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z HFrEF na podstawie wyników badania <i>EMPEROR-Reduced</i> . Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP
8-11 marca 2021 r. (PRAC 2021b)	EMA/H/C/00267 7/MEA 005.3	Raport z analizy <i>interim</i> badania 1245.146 dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających empagliflozynę mającego na celu ocenę ryzyka występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej
11-14 stycznia 2021 r. (PRAC 2021a)	EMA/H/C/00267 7/II/0055	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z HFrEF na podstawie wyników badania <i>EMPEROR-Reduced</i> . Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP

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

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights Of Prescribing Information* dostępnym na stronie amerykańskiej FDA podano, że najczęstsze (występujące u co najmniej 5% chorych) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Jardiance to: zakażenia dróg moczowych i grzybicze zakażenia narządów płciowych u kobiet. Dodatkowo w rozdziale *Warnings and Precautions* zawarto ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej, zmniejszenia objętości płynów, urosepsy i odmiedniczkowego zapalenia nerek, hipoglikemii, zgorzeli Fourniera, grzybiczych zakażeń narządów płciowych, amputacji kończyn dolnych oraz reakcji nadwrażliwości (FDA 2023a).

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

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono 10 komunikatów informujących o działaniach podjętych przez FDA w związku ze zgłoszeniem do bazy danych FAERS w latach 2015-2023 zdarzeń niepożądanych, występujących podczas stosowania empagliflozyny (produkt leczniczy Jardiance) i innych inhibitorów SGLT2 w dowolnym spośród wskazań zarejestrowanych dla danego leku: przypadki udaru mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych, urosepsa, ostra niewydolność nerek, ostre zapalenie trzustki, kamica nerkowa, zgorzel Fourniera, przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej obserwowane u osób chorych na cukrzycę typu 1, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, interakcje lekowe inhibitorów SGLT2 i związków litu, cukrzycowa kwasica ketonowa (*FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2015c, FDA 2016, FDA 2017a, FDA 2017b, FDA 2020, FDA 2021, FDA 2022b, FDA 2023b*). W komunikacie z 2018 roku, informującym o rzadkich przypadkach poważnych zakażeń okolicy narządów płciowych obserwowanych u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2 (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 SGLT2 i zastosowanie alternatywnego leczenia hipoglikemizującego. Podano, że informacje odnośnie bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 powinny zostać odpowiednio zaktualizowane, uwzględniając powyższe informacje (*FDA 2018*). Odnaleziono także komunikat z 2020 r. (aktualny na rok 2022) informujący o wprowadzeniu zmian w zakresie informacji dotyczących bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2, zawartych w informacjach o odpowiednich produktach leczniczych, w tym 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 SGLT2. W związku z tym przeprowadzona została analiza informacji z bazy FAERS, na tej podstawie zidentyfikowano przypadki kwasicy ketonowej u leczonych inhibitorami SGLT2 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/krwiomocz. U pacjentów doświadczających objawów wskazujących na możliwość kwasicy ketonowej lub infekcji dróg moczowych wskazane jest przerwanie leczenia inhibitorami SGLT2 i skontaktowanie się z ośrodkiem medycznym. Pracownicy ochrony zdrowia powinni przeprowadzić diagnostykę pod kątem wymienionych zdarzeń, a po odstawieniu inhibitora SGLT2 należy wdrożyć odpowiednie leczenie (FDA 2022a). W związku z powyższym, zaktualizowano informacje o produkcie leczniczym Jardiance dodając ostrzeżenia o ryzyku ostrej niewydolności nerek i poważnych zakażeń (urosepsy, zgorzeli Fourniera) oraz o ryzyku wystąpienia u osób chorych na cukrzycę typu 1 cukrzycowej kwasicy ketonowej (FDA 2015b, FDA 2015c, FDA 2017b, FDA 2023b, FDA 2023c).

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 20 728 przypadków zdarzeń niepożądanych (data odcięcia danych: 18.08.2024 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 5 923; 28,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 5 401; 26,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3 010; 14,5%), badania diagnostyczne (n = 2772; 13,4%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 2518; 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 40 600 działaniach niepożądanych u chorych stosujących empagliflozynę (stan na 18 sierpnia 2024 r.). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n = 9 374; 14% wszystkich zdarzeń), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (n = 7 749; 12%), badań diagnostycznych (n = 7 145; 11%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 6 336; 10%) oraz zaburzeń żołądka i jelit (n = 5 059; 8%) (*VigiAccess 2024*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 30.06.2024 r.) odnotowano łącznie 28 963 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 15 618 (53,9%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1 156 (4,0%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Jardiance (empagliflozyna), należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 7 678; 26,5%), badania diagnostyczne (n = 6 114; 21,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 6 029; 20,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 5 231; 18,1%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 3 789; 13,1%) (*FDA 2024*).

Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo empagliflozyny w dawce 10 mg dziennie u dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, potencjalnie spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w bazie *clinicaltrials.gov* w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „empagliflozin OR Jardiance | Chronic Kidney Disease OR chronic renal disease OR CKD”, w bazie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano zapytanie: „(empagliflozin OR Jardiance) AND (chronic kidney disease OR chronic renal disease OR CKD)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 22 sierpnia 2024 r. i otrzymano 29 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 12 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 6 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 91. Badania w toku oceniające empagliflozynę w dawce 10 mg w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT06287073	<i>A Regulatory Non-interventional Study to Monitor the Safety and Efficacy of JARDIANCE® (Empagliflozin 10 mg) in Korean Patients With Chronic Kidney Disease (CKD)</i>	Metodyka: wielośrodkowe, jednoramiennie, prospektywne badanie kohortowe Cel: prowadzona po dopuszczeniu leku do obrotu ocena bezpieczeństwa i skuteczności Jardiance (empagliflozyna 10 mg) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Korei	Rozpoczęcie: 29.03.2024 Zakończenie: 22.11.2025 Liczba uczestników: 250 Sponsor: Boehringer Ingelheim Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT06527846	<i>Post Marketing Surveillance on Long Term Use of JARDIANCE® Tablets in Patients With Chronic Kidney Disease in Japan</i>	Metodyka: prospektywne badanie kohortowe Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności Jardiance stosowanego w	Rozpoczęcie: 01.09.2024 Zakończenie: 31.05.2027 Liczba uczestników: 1000 Sponsor: Boehringer Ingelheim

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		leczeniu pacjentów z PChN, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Japonii	Status: badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów
NCT06110130	<i>Effect of Empagliflozin on Podocyte Specific Proteins (Injury Markers) in African American Veterans With Albuminuric Non-Diabetic Chronic Kidney Disease</i>	Metodyka: badanie IV fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem, z kontrolą placebo Cel: ocena wpływu terapii empagliflozyną 10 mg na wybrane markery uszkodzenia podocytów w populacji weteranów rasy afroamerykańskiej, z rozpoznaną niecukrzycową PChN w stadium 2 lub 3, definiowaną jako eGFR ≥ 30 -89 ml/min/1,73 m ² (wg wzoru CKD-EPI) i albuminuria ≥ 30 mg/g	Rozpoczęcie: 02.02.2024 Zakończenie: 01.12.2026 Liczba uczestników: 60 Sponsor: Washington D.C. Veterans Affairs Medical Center Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05373680	<i>Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Metformin Versus Empagliflozin for Halting Chronic Kidney Disease Progression</i>	Metodyka: badanie II/III fazy, z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny 10 mg stosowanej jako leczenie dodane do terapii standardowej u pacjentów z PChN w 2-3 stadium definiowaną jako eGFR 30-89 ml/min/1,73 m ² , bez względu na obecność cukrzycy, porównywano wpływ empagliflozyny na progresję PChN z drugą grupą eksperymentalną (metformina + leczenie standardowe) oraz z grupą kontrolną (leczenie standardowe)	Rozpoczęcie: 01.01.2022 Zakończenie: 06.2024 Liczba uczestników: 90 Sponsor: Uniwersytet Tanta Status: Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT06094920	<i>Optimization of Albuminuria-Lowering Therapies for Individual Patients With Type 2 Diabetes Using Empagliflozin and Finerenone in a Pilot Remote Clinical Trial.</i>	Metodyka: pilotażowe, interwencyjne, nierandomizowane badanie IV fazy typu <i>crossover</i> Cel: ocena wykonalności prowadzenia badania klinicznego w sposób zdalny w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i albuminurią, ocena wpływu terapii empagliflozyną 10 mg na zmiany albuminurii (wskaźnik uACR) oraz ocena dodatkowych efektów leczenia finerenonem zastępującym lub dodanym do empagliflozyny u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na 3-tygodniową terapię empagliflozyną	Rozpoczęcie: 24.06.2024 Zakończenie: 30.11.2024 Liczba uczestników: 10 Sponsor: University Medical Center Groningen Status: badanie w toku, włączanie pacjentów przez zaproszenie

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
<p>NCT05254002 EudraCT: 2021-003037-11</p>	<p><i>A Parallel-group Treatment, Phase 2, Double-blind, Three-arm Study to Assess Efficacy and Safety of Finerenone Plus Empagliflozin Compared With Either Finerenone or Empagliflozin Alone in Participants With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes.</i></p>	<p>Metodyka: badanie II fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem</p> <p>Cel: ocena skuteczności leczenia skojarzonego empagliflozyną i finerenonem w porównaniu do monoterapii empagliflozyną i monoterapii finerenonem w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN, stosujących ACEi lub ARB w maksymalnej tolerowanej dawce</p>	<p>Rozpoczęcie: 23.06.2022</p> <p>Zakończenie: 30.11.2025</p> <p>Liczba uczestników: 807</p> <p>Sponsor: Bayer</p> <p>Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów</p>

11 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego, systematycznego wyszukiwania, odnaleziono 2 spełniające kryteria włączenia pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające efektywność kliniczną empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg dziennie u chorych z przewlekłą chorobą nerek, jako leczenie dodane do postępowania standardowego, w porównaniu z placebo, również stosowanym jako leczenie dodane do postępowania standardowego: EMPA-KIDNEY i EMPA-REG RENAL. Odnalezione badania wykazywały znaczące zróżnicowanie pod względem szczegółowych kryteriów włączenia, okresów obserwacji i ocenianych punktów końcowych, w związku z czym nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy ich wyników. Ze względu na większą liczebność próby, dłuższy okres obserwacji i ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych za podstawę oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii empagliflozyną uznano badanie rejestracyjne EMPA-KIDNEY. Nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną wnioskowanej terapii u chorych z PChN.

W analizie klinicznej uwzględniono opublikowane przeglądy systematyczne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu. Odnaleziono 20 przeglądów systematycznych, uwzględniających wśród ocenianych interwencji leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg u chorych z PChN. Wśród uwzględnionych we włączonych przeglądach systematycznych publikacji źródłowych nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy potencjalnie spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej, która nie zostałaby odnaleziona i poddana systematycznej selekcji we własnym wyszukiwaniu systematycznym, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

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

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

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

zaplanowano i opublikowano wyniki analiz skuteczności empagliflozyny w zależności od wyjściowych wartości eGFR i uACR (analizy w podgrupach).

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego – **progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** – wykazała istotną statystycznie korzyść w grupie leczonej empagliflozyną, w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia ocenianych zdarzeń o 28% w porównaniu do grupy placebo. Liczba zarejestrowanych zdarzeń wynosiła odpowiednio 432 (13,1%) i 558 (16,9%), 6,85 vs 8,96 zdarzeń/100

pacjento-lat, a hazard względny był równy 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82), $p < 0,001$. Wykazany efekt był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z, jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na wyjściową wartość eGFR, jak również bez względu na wiek, płeć, etiologię przewlekłej choroby nerek i wywiad choroby sercowo-naczyniowej, a także w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowo stosowanych leków. W analizie składowych złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego istotną statystycznie wyższość empagliflozyny nad placebo stwierdzono w przypadku progresji choroby nerek: 384 (11,6%) vs 504 (15,2%), 6,09 vs 8,09 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81) w odróżnieniu od zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych: 59 (1,8%) vs 69 (2,1%), 0,91 vs 1,06 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,19) – w tej analizie wystąpiło jednak znacznie mniej zdarzeń niż w ocenie ryzyka progresji nerek.

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

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

- **schyłkowej niewydolności nerek, tj. rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii lub przeszczepu nerki** (3,3% vs 4,8%; HR = 0,67 [95% CI: 0,52; 0,85] – zmniejszenie ryzyka o 33%);
- **trwałego spadku wartości eGFR do <10 ml/min/1,73 m²** (3,5% vs 5,1%; HR = 0,69 [95% CI: 0,54; 0,87] – zmniejszenie ryzyka o 31%);

- **trwałego spadku wartości eGFR o $\geq 40\%$** (10,9% vs 14,3%; HR = 0,70 [95% CI: 0,61; 0,81] – zmniejszenie ryzyka o 30%).

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

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

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

O nefroprotekcijnym efekcie empagliflozyny w badanej populacji chorych z PChN świadczy także obserwowane spowolnienie spadku wartości eGFR w grupie pacjentów leczonych, w porównaniu do grupy kontrolnej. **Średnioroczny spadek eGFR** był istotnie mniejszy w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną, w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w przypadku uwzględnienia całego okresu obserwacji (**total slope**; -2,16 vs -2,92; MD = 0,75 [95% CI: 0,54; 0,96] ml/min/1,73 m²/rok; RMD = -26% [95% CI: -33%; -19%]), jak i w okresie wykluczającym początkowe 2 miesiące leczenia (**long-term slope**; -1,37 vs -2,75; MD = 1,37 [95% CI: 1,16; 1,59] ml/min/1,73 m²/rok; RMD = -50% [95% CI: -58%; -42%]). Oba opisane efekty spełniają kryterium różnicy istotnej klinicznie.

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



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

Pacjenci leczeni empagliflozyną, którzy wyjściowo nie przyjmowali **diuretyków pętlowych**, istotnie statystycznie później niż chorzy w grupie kontrolnej **rozpoczynali leczenie lekami z tej grupy**: 6,5% vs 8,8%; RR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,90) – zmniejszenie ryzyka o 26%; NNT = 44 (95% CI: 27; 122).

Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (4,0% vs 4,6%; HR = 0,84 [95% CI: 0,67; 1,07]) i każdej ze składowych tego złożonego punktu końcowego; **zgonu bez względu na przyczynę** (4,5% vs 5,1%; HR = 0,87 [95% CI: 0,70; 1,08]), jak i według wyróżnionych przyczyn; **poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)**; 6,1% vs 6,4%; HR = 0,93 [95% CI: 0,76; 1,12]), epizodu **dny moczanowej** (8,4% vs 9,6%; HR = 0,87 [95% CI: 0,74; 1,02]) ani **nowego rozpoznania cukrzycy** u pacjenta bez wyjściowo obecnej cukrzycy (2,9% vs 3,4%; HR = 0,82 (95% CI: 0,56; 1,19)).

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

natomiast widoczne w każdej z analizowanych podgrup, także u chorych z uACR <30 mg/g, spowolnienie, w porównaniu z grupą kontrolną, tempa spadku wartości eGFR (które w przypadku krzywej *long-term slope*, nieuwzględniającej początkowego, odwracalnego spadku eGFR obserwowanego u chorych rozpoczynających leczenie inhibitorami SGLT2i, było także w każdej z podgrup wg uACR istotne klinicznie). Co więcej, u chorych z najmniej nasiloną albuminurią, u których bazowy, oczekiwany spadek eGFR następuje najwolniej, leczenie empagliflozyną skutkowało największym względnym (procentowym) osłabieniem spadku eGFR, a efekt ten był szczególnie widoczny w analizie krzywych *chronic slope*. W celu pogłębienia wiedzy na temat efektywności ocenianej terapii w zależności od kluczowych czynników ryzyka progresji choroby nerek, tj. wielkości ubytku eGFR i nasilenia albuminurii, w analizie klinicznej przedstawiono

Bezpieczeństwo

Predefiniowane zdarzenia oceny bezpieczeństwa (wybrane ciężkie zdarzenia niepożądane [SAE], zdarzenia podlegające specjalnemu monitorowaniu [AESI] i inne zdarzenia niepożądane [AE] związane z pytaniem badawczym) w większości występowały z porównywalną częstością w obu grupach badania EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo), w tym: ciężkie zakażenie dróg moczowych (1,6% w obu grupach), ciężkie zakażenie genitalne (0,03% w obu grupach), ciężka hiperkaliemia (2,8% vs 3,3%), ciężkie ostre uszkodzenie nerek (3,2% vs 4,1%), ciężkie odwodnienie (0,9% vs 0,7%), uszkodzenie wątroby (0,4% w obu grupach), złamanie kości (4,0% vs 3,7%), poważna hiperglikemia (2,3% w obu grupach) oraz

objawowe odwodnienie (2,5% vs 2,3%). Kwasica ketonowa wystąpiła u 6 pacjentów w grupie EMPA i u jednego chorego w grupie kontrolnej (0,20% vs 0,03%), a amputacja w obrębie kończyny dolnej – u 28 pacjentów w grupie EMPA i u 19 chorych w grupie kontrolnej (0,8% vs 0,6%). Żadna z wymienionych różnic nie była istotna statystycznie.

Co najmniej jedno **ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)** wystąpiło u 35,2% chorych w grupie EMPA i u 37,7% pacjentów w grupie kontrolnej; różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie: RR = 0,94 (95% CI: 0,88; 1,00); NNT = 41 (95% CI: 22; 832). W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA (zmniejszenie ryzyka) w odniesieniu do SAE sklasyfikowanych jako „zaburzenia naczyniowe” (1,4% vs 2,1%; RR = 0,69 [95% CI: 0,48; 1,00]; NNT = 158 [95% CI: 80; 21361]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,7% vs 9,2%; RR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]; NNT = 68 [95% CI: 36; 720]). W pozostałych kategoriach częstości SAEs były zbliżone w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

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

Do **przerwania leczenia** dochodziło istotnie rzadziej w grupie empagliflozyny niż w grupie kontrolnej: 16,9% vs 19,4%; RR = 0,87 (95% CI: 0,79; 0,96); NNT = 40 (95% CI: 23; 154). Ciężkie zdarzenia niepożądane były (liczbowo) częściej przyczyną przerwania przyjmowania placebo niż empagliflozyny (EMPA vs placebo: 1,8% vs 2,3%; różnica NS), podobnie jak przyczyny określone jako „inne” (6,8% vs 8,11%; różnica NS) lub nieznanne (6,5% vs 7,7%; różnica NS). W grupie EMPA nieznacznie częściej (liczbowo) niż w grupie kontrolnej odnotowywano przerwanie leczenia z powodu nieciężkich AE (1,76% vs 1,27%; różnica NS). Istotnie częściej w grupie EMPA, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzano przerywanie leczenia z powodu nieciężkiego zakażenia lub zarażenia pasożytniczego: 0,6% vs 0,2%; RR = 2,72 (95% CI: 1,14; 6,45); NNH = 276 (95% CI: 151; 1626).

Średnia masa ciała pacjenta leczonego empagliflozyną była w okresie obserwacji istotnie statystycznie niższa niż pacjenta przyjmującego placebo (82,3 vs 83,2 kg; MD = -0,9 [95% CI: -1,2; -0,6] kg). Istotną statystycznie różnicę na korzyść empagliflozyny odnotowano również w przypadku porównania **średnich wartości wskaźnika BMI**: 29,1 vs 29,5 kg/m²; MD = -0,3 (95% CI: -0,4; -0,2) kg/m². Stosowanie

empagliflozyny związane było także z istotnie niższym w grupie kontrolnej **średnim ciśnieniem tętniczym krwi w okresie obserwacji – skurczowym** (132,8 vs 135,3 mmHg; MD = -2,6 [95% CI: -3,3; -1,9] mmHg) i **rozkurczowym** (76,3 vs 76,8 mmHg; MD = -0,5 [95% CI: -0,9; -0,1]). Przeprowadzona dla masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi analiza w podgrupach wykazała, że korzystny wpływ leczenia empagliflozyną na wspomniane parametry jest obserwowany niezależnie od wyjściowej wartości eGFR i uACR.

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

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

W grupie leczonej empagliflozyną w badaniu EMPA-KIDNEY zaobserwowano, zgodnie z oczekiwaniami, **typowy dla początkowego okresu leczenia inhibitorami SGLT2 ostry spadek średniej wartości eGFR** w pierwszych dwóch miesiącach leczenia, istotnie statystycznie większy niż w grupie kontrolnej: MD = -2,12 (95% CI: -2,41; -1,83) ml/min/1,73 m²; RMD = 6% (95% CI: 5%; 6%). Po początkowym ostrym spadku średniej wartości eGFR u chorych leczonych empagliflozyną obserwowano spowolnienie spadku tego parametru i ostatecznie, w całym, 2-letnim (mediana) okresie obserwacji badania, średnioroczny spadek wartości eGFR był istotnie mniejszy w grupie EMPA niż u chorych przyjmujących placebo (co wykazano w analizie skuteczności klinicznej). Co więcej, zaplanowana w protokole ocena zmian wartości eGFR po odstawieniu empagliflozyny w związku z zakończeniem udziału w badaniu (przeprowadzona w subpopulacji pacjentów leczonych w Wielkiej Brytanii) wykazała, że **w 4-tygodniowym okresie po przerwaniu leczenia zaobserwowano odwrócenie opisanego wyżej spadku eGFR związanego z rozpoczęciem leczenia inhibitorem SGLT2** – średnia wartość eGFR w tym okresie wyniosła 29,89 ml/min/1,73 m² w grupie EMPA i 27,98 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej; MD = 1,91 (95% CI:

1,26; 2,56) ml/min/1,73 m². Zarówno początkowy spadek wartości eGFR w grupie EMPA, jak i odwrócenie tego efektu po zakończeniu leczenia, obserwowano niezależnie od wyjściowych wartości eGFR i uACR.

EMPA vs placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające zastępcze punkty końcowe w krótszym okresie obserwacji (EMPA-REG RENAL)

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

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

Liczebność analizowanych grup wynosiła 98 osób w grupie interwencji oraz 95 osób w grupie kontrolnej. 60% chorych włączonych do badania stanowili mężczyźni, średnia wieku była równa 63,2 lata w grupie leczonej empagliflozyną i 62,6 lat w grupie placebo. Wszyscy pacjenci mieli zdiagnozowaną cukrzycę typu 2 i stosowali standardowe leczenie przeciwcukrzycowe. Ponadto, ponad 87% pacjentów przyjmowało leki hipotensyjne, najczęściej ACEi lub ARB (77%). Średnie wartości eGFR wynosiły 70,8 ml/min/1,73 m² w interwencji oraz 71,8 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej.

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowej oceniana w 24 tygodniu badania. Do eksploracyjnych punktów końcowych należały:

zmiany parametrów laboratoryjnych i klinicznych, odzwierciedlających m.in. czynność nerek oraz gospodarkę węglowodanową, oraz ocena bezpieczeństwa.

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

Skuteczność kliniczna

Spadek eGFR względem wartości wyjściowej występujący podczas badania wynosił średnio 2,04 ml/min/1,73 m² w grupie EMPA oraz średnio 0,71 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie: MD = -1,33 (95% CI: -4,10; 1,44). Zaobserwowany spadek przesączania kłębuszkowego w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną był odwracalny. Ostatni pomiar wykonany podczas 3-tygodniowego okresu *follow-up* następującego po zakończeniu leczenia wskazywał na powrót eGFR do wartości wyjściowej.

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

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

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

Ponadto odnotowano istotnie lepszą kontrolę glikemii, większy spadek masy ciała oraz lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego podczas stosowania ocenianej interwencji (empagliflozyną) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Bezpieczeństwo

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

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

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

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

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań klinicznych z randomizacją oceniających wpływ leczenia empagliflozyną na istotne klinicznie punkty końcowe w populacji pacjentów w pełni zgodnej z populacją wnioskowaną. Populacja badania EMPA-KIDNEY nie obejmowała pacjentów z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g. Populacje mniejszego RCT przeprowadzonego u chorych z PChN – badania EMPA-REG RENAL (w podgrupie, w której oceniono empagliflozynę w dawce 10 mg) – również tylko częściowo pokrywała się z populacją wnioskowaną, nie obejmowała też w całości podgrupy nieujętej w RCT EMPA-KIDNEY; badanie to nie oceniało ponadto wpływu terapii na zdarzenia



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

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

Populację programu EMPEROR stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV), z LVEF $\leq 40\%$ w badaniu EMPEROR-Reduced lub LVEF >40% w badaniu EMPEROR-Prese-
rved, z podwyższonym stężeniem NT-proBNP. Do obu badań włączano pacjentów z wyjściową wartością

eGFR (wg wzoru CKD-EPI) <20 ml/min/1,73 m², nie poddawanych dializoterapii, nie określono natomiast żadnych kryteriów włączenia lub wykluczenia odnoszących się do wyjściowego nasilenia albuminurii. Pacjenci kontynuowali stosowane wyjściowo, stabilne, optymalne leczenie standardowe niewydolności serca i chorób współistniejących, zgodne z najnowszymi lokalnymi zaleceniami. Analizę *Butler 2023* przeprowadzono w łącznej populacji badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (N = 9714 na 9718 poddanych randomizacji). Pacjentów przydzielono do grup empagliflozyny 10 mg i placebo. Mediana okresu obserwacji wyniosła 16 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved.

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

W analizowanej podgrupie pacjentów dodanie empagliflozyny do terapii standardowej związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem, o 52% względem placebo, ryzyka **progresji choroby nerek**, zdefiniowanej jako trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$, schyłkowa niewydolność nerek (przewlekła dializoterapia lub przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do <15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR <30 ml/min/1,73 m²) lub zgon z przyczyn nerkowych: HR = 0,48 (95% CI: 0,24; 0,97). Istotnej statystycznie redukcji w grupie EMPA uległo także ryzyko **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (o 37%; HR = 0,63 [95% CI: 0,52; 0,76]); **hospitalizacji z powodu niewydolności serca** (pierwszej i kolejnej oraz pierwszej, odpowiednio o 30% i 41%; HR = 0,70 [95% CI: 0,54; 0,90] i 0,59 [95% CI: 0,47; 0,74]) oraz **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (o 30%; HR = 0,70 [95% CI: 0,54; 0,91]). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnego wpływu ocenianej terapii na ryzyko **zgonu, bez względu na przyczynę**: HR = 0,88 (95% CI: 0,72; 1,09).

Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność wyników w ocenie **średniorocznej zmiany eGFR** autorzy cytowanej pracy przeprowadzili analizy dla tego punktu końcowego wyłącznie w odrębnych, wyjściowych populacjach badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (bez metaanalizy). Także w subpopulacji

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

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

12 Dyskusja

Przewlekłą chorobę nerek (PChN) definiuje się wg *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) jako utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m², albuminuria, nieprawidłowości osadu moczu, zaburzenia czynności cewek nerkowych, nieprawidłowości strukturalne w badaniach obrazowych, nieprawidłowości histopatologiczne, stan po przeszczepieniu nerek), mające znaczenie dla zdrowia. PChN jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki będących wynikiem chorób podstawowych (np. cukrzyca), natomiast zmniejszanie się GFR jest najczęściej skutkiem zmniejszenia liczby czynnych nefronów w następstwie stwardnienia kłębuszków, zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek. Obraz kliniczny PChN zależy od stopnia jej zaawansowania oraz choroby podstawowej, przez co obejmuje szerokie spektrum objawów. W miarę postępu PChN i zmniejszania GFR gromadzą się we krwi tzw. toksyny mocznicowe, zmniejsza się wytwarzanie erytropoetyny przez nerki co prowadzi do niedokrwistości oraz 1 α -hydroksylacja witaminy D co jest jedną z przyczyn hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Nerki tracą też zdolność utrzymania homeostazy środowiska wewnętrznego: prawidłowej wolemii, składu elektrolitowego i pH krwi (stopniowo narasta kwasica nieoddechowa). PChN wywołuje układowy stan zapalny i stres oksydacyjny, które przyczyniają się do rozwoju i nasilenia wielu zaburzeń narządowych. Wraz z dalszym postępowaniem choroby u pacjentów zachodzi konieczność dializoterapii i przeszczepienia nerki (*APD Jardiance 2024*).

Układy krążenia, nerkowy i metaboliczny są wzajemnie powiązane i można wskazać wiele czynników ryzyka oraz mechanizmów powstawania nieprawidłowości, które dotyczą wszystkich tych układów. Zaburzenia czynności jednego układu mogą przyspieszyć wystąpienie objawów ze strony innych układów, co wpływa na rozwój wzajemnie powiązanych chorób, np. cukrzyca typu 2, chorób układu krążenia, niewydolności serca i choroby nerek, a to z kolei zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Analogicznie poprawa stanu zdrowia w zakresie jednego układu może prowadzić do pozytywnych wyników w zakresie wszystkich pozostałych. Przewlekła choroba nerek, będąca jedną ze składowych chorób sercowo-nerkowo-metabolicznych to znaczący problem dla zdrowia publicznego, będący przyczyną poważnego obciążenia klinicznego i ekonomicznego. Prognozy wskazują, że zapadalność na PChN systematycznie rośnie, do czego mogą przyczyniać się zwiększone rozpowszechnienie chorób podstawowych leżących u jej podłoża (np. cukrzyca) czy starzenie się społeczeństwa. W dłuższej perspektywie, wraz z postępowaniem choroby pacjenci obarczeni są coraz wyższym ryzykiem hospitalizacji, konieczności dializoterapii i przeszczepienia nerki oraz zgonu. Choroba ta wpływa też istotnie na ich jakość życia, a objawy stopniowo upośledzają funkcjonowanie pacjentów (*APD Jardiance 2024*).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w spowalnianiu progresji PChN są stosowane głównie ARB, inhibitory ACE, inhibitory SGLT2, agoniści GLP-1 oraz statyny (jeśli istnieją wskazania kliniczne). Należy przy tym zauważyć, że wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie inhibitorami SGLT2 należy rozpocząć już na wczesnym etapie choroby, u pacjentów z ACR ≥ 25 mg/mmol (*UKKA 2023*), a więc przed rozwinięciem „makroalbuminurii”. Niezgodnie z tymi zaleceniami, finansowane dla polskich chorych na PChN inhibitory SGLT2 – empagliflozyna i dapagliflozyna, objęte są refundacją w populacji dorosłych pacjentów w ograniczonym zakresie – u chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73m² oraz albuminurią lub białkomoczem. Sytuacja ta powoduje, że bez dostępu do leczenia inhibitorem SGLT2 pozostaje wciąż wielu chorych, którzy mogliby odnieść kliniczne istotne korzyści z leczenia (*APD Jardiance 2024*).

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek – ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR < 20 ml/min/1,73 m², nie ma natomiast żadnych ograniczeń w kwalifikacji do leczenia pacjentów bez albuminurii lub z eGFR > 60 ml/min/1,73 m², o ile spełniają oni kryteria rozpoznania PChN. Proponowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Jardiance obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białko-moczem; stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Tak sformułowane zapisy pozwalają na objęcie refundacją nowych grup chorych na PChN: pacjentów z eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², bez albuminurii i białkomoczu, lub z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² z albuminurią lub białkomoczem. Proponowane zapisy stanowią zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów doprecyzowanie wskazania rejestracyjnego, odpowiadające na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów z PChN nieobjętych obecnie uprawnieniami do refundacji inhibitorów SGLT2: dostęp do skutecznego leczenia, wpływającego na zmniejszenie ryzyka istotnych zdarzeń klinicznych, jak zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe oraz zgony, bez odraczania w czasie możliwości wdrożenia tych terapii do momentu wystąpienia znacznej albuminurii/białkomoczu oraz znaczącego spadku filtracji kłębuszkowej.

W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono wieloośrodkowe (ponad 200 ośrodków w różnych krajach) i duże liczebnie (ponad 6600 chorych) wiarygodne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą placebo, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, stosujących leczenie standardowe

(ACEi lub ARB, o ile nie były nietolerowane lub niewskazane), w którym możliwe było dokonanie wiarygodnej oceny wpływu stosowanego leczenia na zdarzenia istotne klinicznie – próbę EMPA-KIDNEY.

W badaniu EMPA-KIDNEY wykazano, że przyjmowanie empagliflozyny, jako terapii dodanej do leczenia standardowego, pozwala w sposób istotny statystycznie i klinicznie zredukować ryzyko progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – o 28%, ryzyko progresji choroby nerek – o 29%, ryzyko schyłkowej niewydolności nerek (zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki) – o 33%. Korzystny wpływ wnioskowanego leczenia empagliflozyną na redukcję ryzyka zdarzeń nerkowych, jak również złożonych punktów końcowych z udziałem komponentu nerkowego został przetestowany i potwierdzony w analizach punktów końcowych o zróżnicowanych definicjach, zarówno z udziałem wyłącznie „twardych” zdarzeń, jak dializoterapia czy przeszczep nerki, jak też poprzez uznane, stosowane w praktyce klinicznej wyniki pomiarów laboratoryjnych – m. in. duże, trwałe spadki wartości eGFR względem wartości wyjściowej lub do bardzo niskich wartości (<10 ml/min/1,73 m²). Leczenie empagliflozyną pozwalało także na spowolnienie (po przejściowym, początkowym spadku) tempa ubytku wartości eGFR, [REDACTED].

W badaniu EMPA-KIDNEY leczenie empagliflozyną związane było ponadto z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka pierwszej i kolejnych hospitalizacji, bez względu na ich przyczynę (o 14% względem placebo), odnotowano także istotną redukcję ryzyka ciężkich zaburzeń naczyniowych, a także ciężkich zdarzeń prowadzących do wykonania procedur medycznych lub chirurgicznych. W połączeniu z wykazanim, korzystnym wpływem wnioskowanego leczenia na ograniczenie/opóźnienie konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego dane te pozwalają oczekiwać przełożenia korzyści klinicznych ze stosowania empagliflozyny w docelowej populacji na obniżenie kosztów opieki zdrowotnej nad pacjentami z PChN – w szczególności u pacjentów obecnie niekwalifikujących się do refundacji terapii inhibitorem SGLT2.

Korzyści z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia PChN w populacji badania EMPA-KIDNEY były widoczne w zróżnicowanych podgrupach pacjentów – redukcja progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) została uzyskana u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy, u chorych obciążonych chorobą sercowo-naczyniową – i bez tego rozpoznania, niezależnie od wieku, płci, masy ciała, regionu [REDACTED]. Redukcja ryzyka zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego wystąpiła także niezależnie od wyjściowej wartości eGFR (<30 , ≥ 30 do <45 i ≥ 45 ml/min/1,73 m²). Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej wartości wskaźnika

uACR, na podstawie danych opublikowanych, wskazywała natomiast na możliwość uzyskiwania większej korzyści z leczenia empagliflozyną wśród chorych z bardziej nasiloną albuminurią (największa korzyść u chorych z uACR >300 mg/g, mniejsza – przy uACR w zakresie 30–300 mg/g), przy czym u chorych z uACR <30 mg/g liczba ocenianych zdarzeń w analizowanym okresie obserwacji była bardzo niewielka. Na nefroprotekcyny wpływ stosowania empagliflozyny także u pacjentów z mniejszym wyjściowym nasileniem albuminurii wskazuje natomiast widoczne w każdej z analizowanych podgrup, także u chorych z uACR <30 mg/g, spowolnienie, w porównaniu z grupą kontrolną, tempa spadku wartości eGFR (które w przypadku krzywej *long-term slope*, nieuwzględniającej początkowego, odwracalnego spadku eGFR obserwowanego u chorych rozpoczynających leczenie inhibitorami SGLT2i, było także w każdej z podgrup wg uACR istotne klinicznie). Zgodnie z przeprowadzoną na zlecenie *National Kidney Foundation*, we współpracy z Europejską Agencją Leków (EMA) i Amerykańską Agencją ds. Leków i Żywności (FDA), oceną wartości zastępczych punktów końcowych, zmniejszenie średniorocznej zmiany eGFR (ang. *slope*) o 0,5–1,0 ml/min/1,73 m² związane jest z redukcją ryzyka zdarzeń klinicznych o ok. 30% (wartość HR rzędu 0,7), a związek pomiędzy tym zastępczym punktem końcowym a ryzykiem zdarzeń klinicznych jest silny i spójny pomiędzy kohortami i badaniami („*strong and consistent across cohorts and trials*”; *Levey 2020*, s. 84; patrz również: *APD Jardiance 2024*). Co więcej, w pogłębionej analizie krzywych zmian wartości eGFR (publikacja *Staplin 2023*) wykazano, że średnie różnice bezwzględne (MD) pomiędzy grupami EMPA i placebo w krzywych *chronic slope* były mniejsze u chorych z niewielkim wyjściowym nasileniem albuminurii ze względu na wolniejszą w tej podgrupie chorych progresję choroby; u tych samych chorych stwierdzono jednocześnie największą względną redukcję ubytku eGFR względem grupy kontrolnej (RMD; dochodzącą do 86% u chorych z uACR <30 mg/g, w porównaniu do 29% u pacjentów z uACR ≥2000 mg/g). Opisana zależność wskazuje na potencjalnie bardzo wysoką korzyść z leczenia empagliflozyną możliwą do uzyskania, w wyniku przewlekłej prowadzonej terapii, u chorych, u których nie doszło jeszcze do rozwoju albuminurii o znacznym nasileniu.

W celu pogłębienia wiedzy na temat efektywności ocenianej terapii w zależności od kluczowych czynników ryzyka progresji choroby nerek, tj. wielkości ubytku eGFR i nasilenia albuminurii, w analizie klinicznej przedstawiono dodatkowe dane dla podgrup wyodrębnionych wg wyjściowych wartości eGFR i uACR, pochodzące z udostępnionego przez Zleceniodawcę raportu końcowego z badania. [REDACTED]

występował bez względu na wyjściową wartość eGFR i nasilenie albuminurii. Także ocena zmian w subiektywnie ocenianej przez pacjentów jakości życia [REDACTED]

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

[REDACTED] oraz wyniki uzyskane w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g) wyodrębnionej z populacji programu klinicznego EMPEROR (wyjściowe populacje z niewydolnością serca, odpowiednio ze zmniejszoną i zachowaną frakcją wyrzutową w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved). Wszystkie wymienione badania z randomizacją były już przedmiotem weryfikacji AOTMiT w toku oceny poprzednich wniosków o refundację produktu leczniczego Jardiance. Wyniki uzyskane we wspomnianych podgrupach wskazują, że także u chorych, którzy nie kwalifikowali się do badania EMPA-KIDNEY z uwagi zbyt małe nasilenie albuminurii przy nieznacznym ubytku eGFR zastosowanie empagliflozyny 10 mg jako terapii dodanej do standardowego leczenia pozwala na uzyskanie istotnych korzyści w postaci redukcji ryzyka zdarzeń klinicznych. [REDACTED]

W podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² i uACR < 30 mg/g ze współistniejącą niewydolnością serca (program kliniczny EMPEROR) dodanie empagliflozyny do leczenia standardowego związane było z istotną redukcją zarówno ryzyka ocenianych punktów końcowych opartych wyłącznie na zdarzeniach sercowo-naczyniowych, jak i progresji choroby nerek – złożonego punktu końcowego uwzględniającego wyłącznie zdarzenia nerkowe, w tym rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, duży, trwały ubytek eGFR oraz zgon z przyczyn nerkowych; obserwowano także, analizowaną odrębnie w populacjach badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, istotną redukcję spadku wartości eGFR. O ile korzyści odnoszące się do zdarzeń sercowo-naczyniowych w podgrupie badań EMPEROR można przypisywać współistnieniu u wszystkich analizowanych pacjentów niewydolności serca, stanowiącej zarejestrowane wskazanie produktu Jardiance, o tyle znacząca redukcja ryzyka progresji choroby nerek i spowolnienie spadku eGFR wspiera wnioski o korzyściach wynikających z silnego wpływu nefroprotekcynowej wnioskowanej terapii w całej wnioskowanej populacji chorych z PChN, także u pacjentów, w przypadku których nieznacznie do umiarkowanego ubytkowi eGFR towarzyszy jeszcze nieznacznie lub umiarkowanie zwiększona albuminuria.

Prezentowane wnioski o efektywności klinicznej empagliflozyny we wnioskowanej populacji pacjentów z PChN i eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, uzyskane w badaniu EMPA-KIDNEY, jak również omówione wyżej wyniki w dużych liczebnie podgrupach badań [REDACTED], EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, stanowią mocne potwierdzenie zasadności refundacji terapii inhibitorem SGLT2 u chorych z PChN, w szerokim zakresie ubytku eGFR, a w przypadku eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² – z albuminurią od ≥ 30 mg/g lub równoważnym białkomoczem. Zasadność szerokiego stosowania inhibitorów SGLT2 u chorych z PChN, nieograniczonego do pacjentów ze znacznie nasiloną albuminurią, jest spójne także z zatwierdzonymi przez Europejską Agencję Leków szerokimi wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu PChN produktów leczniczych Jardiance i Forxiga (*ChPL Jardiance 2024, ChPL Forxiga 2024*).

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Odnaleziono 2 pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające wnioskowaną terapię empagliflozyną z głównym komparatorem, tj. wyłącznym, standardowym leczeniem opartym na ACEi/ARB, bez udziału inhibitora SGLT2i [SoC], w populacji pacjentów zdefiniowanej w PICOS (EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL). Z uwagi na istotne różnice pomiędzy odnalezionymi badaniami nie było jednak możliwe przeprowadzenie ilościowej metaanalizy wyników dla zwiększenia mocy statystycznej analiz. Niemniej uznane za najważniejszy dowód naukowy badanie EMPA-KIDNEY stanowiło dużą (N = 6609), wielośrodkową próbę z podwójnym zaślepieniem i okresem obserwacji odpowiednim do oceny istotnych klinicznie punktów końcowych. Badanie to stanowi wystarczającą, adekwatną podstawę wnioskowania o efektach empagliflozyny w porównaniu z SoC.
- Populacja żadnego ze zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających empagliflozynę, w tym kluczowego badania EMPA-KIDNEY, nie odpowiadała w pełni kryteriom włączenia wnioskowanym dla produktu leczniczego Jardiance w PChN (populacja wnioskowana), ani kryteriom definiującym grupy pacjentów poszerzających populację refundacyjną dla leku Jardiance w PChN – co stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej przeprowadzonej analizy. Kryteria włączenia do badania EMPA-KIDNEY były jednak bardzo zbliżone do kryteriów wnioskowanego wskazania, ponadto dla I-rzędowego oraz innych punktów końcowych istotnych dla problemu decyzyjnego dostępne były analizy w podgrupach, pozwalające na dokonanie kompleksowej oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii w zależności od wyjściowych wartości eGFR i uACR. Podgrupa pacjentów spełniających kryteria wnioskowanego wskazania niereprezentowana w badaniu EMPA-KIDNEY, tj. chorzy z eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminurią (uACR od 30 do <200 mg/g), charakteryzuje się umiarkowanie zwiększonym lub dużym ryzykiem progresji choroby nerek wg KDIGO. Inne podgrupy o tak określonym ryzyku progresji były częściowo kwalifikowane do badania, omawiana subpopulacja nie stanowi zatem podgrupy o rokowaniu znacząco odmiennym od chorych uwzględnionych w badaniu EMPA-KIDNEY. Opisane, nieznaczne poszerzenie wnioskowanej populacji poza populację badania wynika z ograniczeń możliwości ilościowego oznaczania albuminurii w rzeczywistej praktyce klinicznej, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Jak wskazują opublikowane opinie polskich

ekspertów klinicznych, warunkiem rzeczywistego udostępnienia inhibitorów SGLT2 u pacjentów z PChN jest dopuszczenie możliwości stosowania tych leków na podstawie dodatniego wyniku jakościowego oznaczenia białkomoczu testem paskowym, zgodnie z zaleceniami KDIGO. Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono dodatkowe dane z podgrup dużych badań klinicznych o szerszej populacji (EMPA-REG OUTCOME i programu klinicznego EMPEROR) dostarczające mocnych dowodów wspierających wnioski o korzyściach wynikających z silnego wpływu nefro-protেকcyjnego wnioskowanej terapii w całej wnioskowanej populacji chorych z PChN, także u pacjentów, w przypadku których nieznacznie do umiarkowanego ubytkowi eGFR towarzyszy jeszcze nieznacznie lub umiarkowanie zwiększona albuminuria.

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badania EMPA-KIDNEY:

- Liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych, jaka wystąpiła w badaniu, była niższa od oczekiwanej (wg informacji podanej w publikacji *Herrington 2023*), co spowodowało zmniejszenie mocy statystycznej w ocenie różnic pomiędzy grupami w zakresie drugo- i trzeciorzędowych punktów końcowych obejmujących zdarzenia sercowo-naczyniowe. Niemniej obserwowany w badaniu kierunek różnic był spójny z wynikami metaanalizy dużych badań z randomizacją, oceniającej wpływ inhibitorów SGLT2 na wyniki nerkowe u chorych na cukrzycę (*NDPHRSG 2022*), w której wykazano, w przypadku dodania do standardu leczenia leku z tej grupy, redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 14% względem placebo (w badaniu EMPA-KIDNEY: o 16%) oraz redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 23% (w badaniu EMPA-KIDNEY: o 16%).
- Badanie, z uwagi na wysoką skuteczność wykazaną w analizie śródkresowej, zostało przerwane wcześniej, co mogło spowodować zmniejszenie mocy oceny niektórych punktów końcowych (drugo- i trzeciorzędowych, eksploracyjnych), a także ocenę wyniku pierwszorzędowego w podgrupach z mniej zaawansowaną chorobą nerek (np. z uACR <30 mg/g) – z uwagi na zbyt niską liczbę zdarzeń. Dane z pogłębionej analizy podgrup, przeprowadzonej z wykorzystaniem wyników jeszcze nieopublikowanych, wskazują jednak, że w podgrupach z mniej nasiloną albuminurią, w tym u chorych z normoalbuminurią (uACR <30 mg/g), oceniane leczenie empagliflozyną także związane jest z istotnymi klinicznie korzyściami [redacted] [redacted] spowolnieniem ubytku eGFR i [redacted] [redacted]

- [REDACTED]
- Wyniki oceny jakości życia były dostępne wyłącznie w postaci danych niepublikowanych, niemniej Zleceniodawca analizy udostępnił pełen raport z badania klinicznego, dzięki czemu możliwa jest pełna weryfikacja wyekstrahowanych danych pierwotnych.

- [REDACTED]
- Raportowanie niektórych punktów końcowych w publikacji *Herrington 2023* było inne niż w protokole: w analizie bezpieczeństwa zaplanowano m.in. ocenę zmian masy ciała i ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych, jednak w publikacji podano średnie wartości „końcowe” (zamiast zmian). Wspomniane ograniczenia nie dotyczyły jednak kluczowych wyników (w tym pierwszorzędowego punktu końcowego), które były analizowane i raportowane zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej, wobec czego nie wpływają na wnioski z analizy klinicznej.
 - Ograniczeniami zewnętrznej wiarygodności RCT EMPA-KIDNEY, w odniesieniu do planowanego stosowania leku w polskiej populacji pacjentów, zgodnie z przedmiotowym wnioskiem o refundację, są:
 - niewłączenie do badania pacjentów z wartością eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g (spełniających kryteria wnioskowanego wskazania) – populacja badania obejmowała innych chorych z umiarkowanie

zwiększonym lub dużym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO, ponadto w analizie klinicznej przedstawiono inne dowody naukowe dotyczące efektywności empagliflozyny w tej podgrupie pacjentów;

niższy odsetek pacjentów rasy białej, niż w oczekiwany polskiej populacji chorych (60% próby) –



Ograniczenia badania EMPA-REG RENAL:

- Interwencję ocenianą w badaniu stanowiły dwie dawki empagliflozyny: 25 mg stosowane raz dziennie oraz 10 mg raz dziennie. W niniejszej analizie klinicznej ocenie podlega jedynie empagliflozyna stosowana raz dziennie w dawce 10 mg. W badaniu jej stosowanie dopuszczano jedynie u pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m². W związku z tym dla przeprowadzonej analizy istotna jest tylko podgrupa populacji ogólnej badania – pacjenci z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² leczeni empagliflozyną w dawce 10 mg porównywani z odpowiednią grupą kontrolną (pacjenci z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² otrzymujący placebo).
- Liczebność analizowanych podgrup pacjentów była niewielka i wynosiła 98 pacjentów w grupie interwencji (empagliflozyną 10 mg) oraz 95 pacjentów w grupie kontrolnej (placebo).
- W badaniu przewlekłą chorobę nerek klasyfikowano jedynie na podstawie wartości eGFR, co nie jest zgodne z wytycznymi KDIGO zalecającymi uwzględnienie w klasyfikowaniu PChN nie tylko wartości eGFR, ale także stopnia albuminurii
- W badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak zgony, progresja choroby nerek lub wystąpienie powikłań choroby. Do punktów końcowych analizowanych w badaniu należały jednak parametry laboratoryjne o udowodnionym związku z postępem przewlekłej choroby nerek – zmiany wartości eGFR i nasilenia albuminurii (uACR).
- Ograniczeniami zewnętrznej wiarygodności badania EMPA-REG RENAL, w odniesieniu do planowanego stosowania leku w polskiej populacji pacjentów, zgodnie z przedmiotowym wnioskiem o refundację są:

- Do badania włączano tylko pacjentów z rozpoznaną cukrzycą oraz przewlekłą chorobą nerek, co stanowi zawężenie populacji wnioskowanej obejmującej pacjentów z rozpoznaniem PChN zarówno z obecnością cukrzycy, jak i bez cukrzycy.
- Wszyscy pacjenci uwzględnieni w analizie mieli eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), w związku z czym nie objęto analizą części populacji wnioskowanej – pacjentów z eGFR od 20 do < 45 ml/min/1,73 m² oraz pacjentów z eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² z albuminurią lub białkomoczem.
- Wśród pacjentów z eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m² populację objętą wnioskowaniem stanowią jedynie chorzy z albuminurią. Jednak stwierdzenie utraty albuminy z moczem przekraczającej normę nie stanowiło kryterium kwalifikacji do badania i tylko u części chorych odnotowano albuminurię definiowaną jako uACR > 30 mg/g, a u większości chorych stwierdzono normoalbuminurię.
- Populacja wnioskowana obejmuje pacjentów stosujących standardowe leczenie lekiem z grupy ACEi lub ARB przez ≥ 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia. Stosowanie leków blokujących układ RAS nie stanowiło kryterium włączenia do badania, jednak przyjmowanie ACEi/ARB odnotowano u 77% chorych włączonych do badania.

Ograniczenia danych uzupełniających, [REDACTED] i programu klinicznego EMPEROR:

- Przedstawione w analizie klinicznej dowody naukowe efektywności klinicznej empagliflozyny w podgrupie pacjentów objętych wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, ale niekwalifikowanych do badania EMPA-KIDNEY (eGFR od 45 do < 90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do < 200 mg/g), pochodziły z podgrup randomizowanych badań klinicznych, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego z uwagi na szerszą populację (rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do tych badań): [REDACTED], EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved. Niezgodność z pierwotnie przyjętymi kryteriami włączenia stanowi ograniczenie tych danych; niemniej publikacje wskazujące na obecność w wymienionych badaniach podgrup o poszukiwanej charakterystyce zidentyfikowano w toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego – poprzez weryfikację pełnych tekstów publikacji pierwotnie wykluczonych z przeglądu ze względu na niespełnione kryterium populacji; w przypadku programu badań EMPEROR zidentyfikowana publikacja *Butler 2023* prezentowała dane dla podgrupy zbliżonej do poszukiwanej w dużej populacji łącznej dwóch pierwotnych badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wszystkie wymienione badania były już uprzednio identyfikowane w toku przeglądów systematycznych składanych we wnioskach o refundację w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych leku Jardiance (poza PChN). Ponieważ są to, poza próbą EMPA-KIDNEY, jedyne badania kliniczne z randomizacją, oceniające empagliflozynę 10 mg pod względem wpływu na ryzyko zdarzeń istotnych klinicznie w dużych populacjach pacjentów i długich okresach obserwacji, ryzyko pominięcia innych istotnych danych, które mogłyby zmienić wniosek z analizy klinicznej, jest znikome.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Do badań [REDACTED], EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved włączano pacjentów z wysokim wyjściowym ryzykiem zdarzeń klinicznych, w szczególności – zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniach tych wykazano skuteczność leczenia empagliflozyną w redukcji ryzyka wspomnianych zdarzeń u chorych z cukrzycą typu 2 współistniejącą z chorobą sercowo-naczyniową (EMPA-REG OUTCOME) lub niewydolności serca z podwyższonym stężeniem NT-proBNP (program kliniczny EMPEROR), która jest uzyskiwana także w podgrupach pacjentów ze współistniejącą PChN, ale nie musi wynikać bezpośrednio z działania nefroprotekcynnego wnioskowanej terapii. Niemniej, w analizowanej podgrupie pacjentów, niekwalifikowanych do badania EMPA-KIDNEY, wykazano także [REDACTED] złożonego punktu końcowego opartego wyłącznie na zdarzeniach nerkowych (program EMPEROR), jak również [REDACTED] i EMPEROR) – co wspiera wniosek o korzyściach wynikających z silnego wpływu nefroprotekcynnego wnioskowanej terapii w całej wnioskowanej populacji chorych z PChN, także u pacjentów, w przypadku których

nieznacznemu do umiarkowanego ubytkowi eGFR towarzyszy jeszcze nieznacznie lub umiarkowanie zwiększona albuminuria.

- Przedstawione dane uzupełniające pochodziły z analiz *post-hoc* lub wtórnej analizy wyników w łącznej populacji dwóch badań pierwotnych. Wyniki tego typu analiz, w porównaniu do wyników pierwotnych analiz predefiniowanych protokołem, są obciążone zwiększonym ryzykiem błędu systematycznego. Należy jednak mieć na uwadze, że dane uzyskane w podgrupach badań [REDACTED] i programu EMPEROR stanowią wyłącznie uzupełnienie i są interpretowane w kontekście wyników o najwyższej wiarygodności, uzyskanych w predefiniowanych analizach badania EMPA-KIDNEY.
- Analiza w podgrupach związana jest z ryzykiem obniżenia mocy statystycznej ocenianych różnic, co generuje niepewność w interpretacji wyników nieistotnych statystycznie – które mogą wynikać z rzeczywistego braku różnic lub niewystarczającej mocy ich wykrycia. Pomimo zmniejszonej liczby pacjentów i liczby zdarzeń względem wyjściowych populacji ITT pierwotnych badań, w przedstawionych analizach wykazano istotny statystycznie efekt empagliflozyny w większości analizowanych punktach końcowych skuteczności – co wynika dużej wielkości ocenianych różnic, ponadto, w przypadku programu EMPEROR, moc statystyczna porównań była zwiększona połączeniem populacji dwóch pierwotnych badań. Trudności w interpretacji mogą zatem dotyczyć wyłącznie nieistotnych statystycznie różnic w porównaniach ryzyka zdarzeń niepożądanych – niemniej ocena bezpieczeństwa w analizowanej podgrupie została przeprowadzona wyłącznie w łącznej populacji programu EMPEROR, moc statystyczna była zatem zwiększona dzięki połączeniu populacji dwóch dużych badań, a interpretacji wyników w podgrupie dokonano z uwzględnieniem rezultatów uzyskanych w populacji ITT.

14 Wnioski końcowe

Zgodnie z wynikami prezentowanej analizy klinicznej wnioskowane leczenie empagliflozyną, stosowaną raz dziennie w dawce 10 mg jako terapia dodana do leczenia standardowego, pozwala na uzyskanie istotnych korzyści klinicznych, w tym redukcji ryzyka progresji choroby nerek oraz złożonego punktu końcowego – progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek – zdefiniowanej jako rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego oraz hospitalizacji – bez względu na jej przyczynę. Dodanie empagliflozyny do leczenia standardowego skutkuje istotnym spowolnieniem spadku eGFR oraz [REDACTED]. Istotne korzyści kliniczne są uzyskiwane u pacjentów z i bez współistniejącej cukrzycy typu 2, w podgrupach różniących się wyjściowym ubytkiem eGFR i nasileniem albuminurii.

Uzyskane wnioski charakteryzuje wysoka wiarygodność wewnętrzną i zewnętrzną, ze względu na wysoką jakość głównego badania RCT EMPA-KIDNEY, uwzględnienie szerokiego spektrum istotnych klinicznie punktów końcowych, jak i możliwość bezpośredniego porównania empagliflozyny ze standardowym, obecnie stosowanym leczeniem. Przedstawione jako uzupełnienie przeglądu systematycznego dodatkowe dane z podgrup innych dużych badań potwierdziły wniosek o korzyściach klinicznych wynikających z nefroprotektoryjnego działania terapii empagliflozyną, niezależnie od wyjściowych wartości eGFR i uACR oraz współchorobowości.

Wyniki uzyskane w badaniu EMPA-KIDNEY, jak również wyniki odnotowane w dużych liczebnie podgrupach badań [REDACTED], EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, stanowią mocne potwierdzenie zasadności refundacji terapii inhibitorem SGLT2 u chorych z PChN, w szerokim zakresie ubytku eGFR, a w przypadku eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² – z albuminurią od ≥ 30 mg/g lub równoważnym białkomoczem. Wyniki kompleksowych analiz w podgrupach pacjentów wyróżnionych w populacji badania EMPA-KIDNEY na podstawie wyjściowych wartości eGFR i uACR pozwala na wnioskowanie o efektywności ocenianej terapii także u tych pacjentów, u których, pomimo znacznego ubytku eGFR nie doszło jeszcze do rozwoju albuminurii, jak również u chorych z albuminurią współistniejącą z niewielkim ubytkiem eGFR – w grupie pacjentów z PChN, którzy w Polsce są obecnie pozbawieni dostępu do refundowanej terapii inhibitorami SGLT2.

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

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

15 Załączniki

15.1 Skale wykorzystane w analizie własnej

15.1.1 Narzędzie *Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)*

Narzędzie ROB 2 *Cochrane Collaboration* służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2022*).

Tabela 92. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

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

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 93. 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 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

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

Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie

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

Tabela 96. 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 97. 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 98. 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.

15.1.2 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 99. 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.

15.1.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany 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 100. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

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

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

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

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

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

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

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

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

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanego leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.2 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 14 sierpnia 2024 roku.

Tabela 101. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	empagliflozin[nm] OR empagliflozin[all]	3 407
#2	chronic kidney disease[all] OR "renal insufficiency, chronic"[mh]	216 003
#3	#1 AND #2	331

Tabela 102. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	'empagliflozin'/exp AND [embase]/lim	9 809
#2	(chronic AND kidney AND disease OR 'chronic kidney failure'/exp) AND [embase]/lim	293 543
#3	#1 AND #2	1 581

Tabela 103. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	empagliflozin	2 089
#2	chronic kidney disease OR [mh "renal insufficiency, chronic"]	21 481
#3	#1 AND #2	212

15.3 Publikacje włączone do przeglądu badań wtórnych

- Ameri 2022** Ameri P, De Marzo V, Zoccai GB, Tricarico L, Correale M, Brunetti ND, Canepa M, De Ferrari GM, Castagno D, Porto I. Efficacy of new medical therapies in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and chronic kidney disease already receiving neurohormonal inhibitors: a network meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8(8):768-776. DOI:10.1093/ehjcvp/pvab088
- Berezin 2024** Berezin AE, Berezina TA. Plausible prediction of renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney diseases. *J Int Med Res* 2024; 52(2). DOI:10.1177/03000605241227659
- Chen 2023** Chen X, Wang J, Lin Y, Yao K, Xie Y, Zhou T. Cardiovascular outcomes and safety of SGLT2 inhibitors in chronic kidney disease patients. *Front Endocrinol* 2023; 14. DOI:10.3389/fendo.2023.1236404
- Garcia Sanchez 2022** Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sörstadius E, James G, Nolan S, Wittbrodt ET, Abdul Sultan A, Stefansson BV, Jackson D, Abrams KR. Treatments for

- Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther* 2022; 39(1):193-220. DOI:10.1007/s12325-021-02006-z
- Ghosal 2023** Ghosal S, Ghosal S, Ghosal A. The Renal Composite Benefit of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors Should Ideally Be Assessed Based on a Standardised Definition: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Clin Med* 2023; 12(20). DOI:10.3390/jcm12206462
- Hasan 2024** Hasan I, Rashid T, Jaikaransingh V, Heilig C, Abdel-Rahman EM, Awad AS. SGLT2 inhibitors: Beyond glycemic control. *J Clin Transl Endocrinol* 2024; 35. DOI:10.1016/j.jcte.2024.100335
- Kani 2024** 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
- Lin 2022** Lin J, Wang S, Wen T, Zhang X. Renal protective effect and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review. *Int Urol Nephrol* 2022; 54(9):2305-2316. DOI:10.1007/s11255-022-03117-4
- Madonna 2024** Madonna R, Biondi F, Alberti M, Ghelardoni S, Mattii L, D'Alleva A. Cardiovascular outcomes and molecular targets for the cardiac effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A systematic review. *Biomed Pharmacother* 2024; 175. DOI:10.1016/j.biopha.2024.116650
- Natale 2024** Natale P, Tunnicliffe DJ, Toyama T, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, Gargano L, Stallone G, Gesualdo L, Strippoli GFM. Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 2024(5). DOI:10.1002/14651858.CD015588.pub2
- Qu 2021** Qu W, Yao L, Liu X, Xu T, Tian B. Effects of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Hemoglobin Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2021; 12. DOI:10.3389/fphar.2021.630820
- Rasaei 2023** Rasaei N, Malekmakan L, Gholamabbas G, Mashayekh M, Hadianfard F, Torabi M. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Non-diabetic Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Iran J Kidney Dis* 2023; 17(4):175-183. DOI:10.52547/ijkd.7309
- Shiau 2024** Shiau C-H, Tsau L-Y, Kao C-C, Peng Y-C, Bai C-H, Wu J, Hou W-H. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2024; 56(4):1359-1381. DOI:10.1007/s11255-023-03789-6
- Theodorakopoulou 2024** Theodorakopoulou MP, Alexandrou M-E, Tsitouridis A, Kamperidis V, Pella E, Xanthopoulos A, Ziakas A, Triposkiadis F, Vassilikos V, Papagianni A, Sarafidis P. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on heart failure events in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2024; 10(4):329-341. DOI:10.1093/ehjcvp/pvae003
- Wang 2024a** 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 2024b** Wang Y, Zhou X. The relationship between use of SGLT2is and incidence of respiratory and infectious diseases and site-specific fractures: a meta-analysis based on 32 large RCTs. *Eur J Clin Pharmacol* 2024; 80(4):563-573. DOI:10.1007/s00228-024-03631-7

- Yip 2022** Yip ASY, Leong S, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, See RM, Wee CF, Chong EY, Lee C-H, Chan MY, Yeo T-C, Wong RCC, Chai P, Sia C-H. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13. DOI:10.1177/20406223221083509
- Zhang 2024a** Zhang HD, Ding L, Mi LJ, Zhang AK, Zhang K, Jiang ZH, Yu FY, Yan XX, Shen YJ, Tang M. Sodium-glucose co-transporter-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 2024b** Zhang L, Zhang F, Bai Y, Huang L, Zhong Y, Zhang X. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors on serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2024; 12(1). DOI:10.1136/bmjdr-2023-003836
- Zhou 2024** Zhou Y, Wang F-R, Wen F-F, Li C, Ye T-T. The association between sodium/glucose co-transporter-2 inhibitors and adverse clinical events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Cardiol* 2024; 79(3):274-283. DOI:10.1080/00015385.2023.2250949

15.4 Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Ali MU, Mancini GBJ, Fitzpatrick-Lewis D, Lewis R, Jovkovic M, Zieroth S, O'Meara E, Connelly KA, Sherifali D. The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiorenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2022; 38(8):1201-1210

Arshad A, Sarween N, Sharif A. Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials Using New Antidiabetic Agents in CKD Stratified by Estimated GFR. *Kidney Intl Rep* 2021; 6(9):2415-2424

Barkas F, Ntekouan SF, Liberopoulos E, Filippatos T, Milionis H. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Protection Against stroke in Patients with type 2 Diabetes and Impaired Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30(5)

Bhatia K, Jain V, Gupta K, Bansal A, Fox A, Qamar A, Damman K, Vaduganathan M. Prevention of heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors across a spectrum of cardio-renal-metabolic risk. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(6):1002-1008

Burch Jane, Villalobos Gustavo. What are the effects of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2), dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists for adults with diabetes and chronic kidney disease (CKD)? *Cochrane Clinical Answers* 2019

Chalmoukou K, Polyzos D, Manta E, Tatakis F, Konstantinidis D, Thomopoulos C, Costas T. Renal outcomes associated with glucose-lowering agents: Systematic

Interwencja - w przeprowadzonych metaanalizach nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną (SGLT2i łącznie lub wyniki każdego z badań w którym stosowano empagliflozynę - osobno).

Interwencja - przeprowadzono metaanalizę łącznej grupy badań, w których stosowano inhibitory SGLT2i. Nie przeprowadzono odrębnej metaanalizy wyników badań, w których stosowano empagliflozynę (2 badania), ani nie wyodrębniono wyników dla dawki empagliflozyny 10 mg.

Interwencja - w przeprowadzonej metaanalizie uwzględniono podgrupę jednego badania, w którym stosowano empagliflozynę w dawce 10 lub 25 mg dziennie, razem z innymi SGLT2i. Nie oceniano odrębnie efektywności empagliflozyny ani empagliflozyny w dawce 10 mg dziennie.

Interwencja - do metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności SGLT2i w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń związanych z niewydolnością serca u chorych z PChN nie uwzględniono żadnego badania, w którym stosowano empagliflozynę.

Rodzaj publikacji - praca nie stanowi publikacji z przeglądu systematycznego, lecz prezentuje wyniki innej pracy - opublikowanego przeglądu, który również został uwzględniony w selekcji pełnych tekstów publikacji (*Lo 2018*).

Interwencja - przeprowadzono metaanalizy łącznych grup badań, w których stosowano leki przeciwcukrzycowe, z wyróżnieniem (submetaanalizą) klasy inhibitorów SGLT2i. W metaanalizie badań SGLT2i uwzględniono jedno RCT, w którym stosowano empagliflozynę w dawce 10 lub 25 mg dziennie. Nie oceniano

review and meta-analysis of randomized outcome trials. *Eur J Intern Med* 2022; 97:78-85

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

Colbert GB, Madariaga HM, Gaddy A, Elrggal ME, Lerma EV. Empagliflozin in Adults with Chronic Kidney Disease (CKD): Current Evidence and Place in Therapy. *Ther Clin Risk Manag* 2023; 19:133-142

Czupryniak L, Mosenzon O, Rychlík I, Clodi M, Ebrahimi F, Janez A, Kempler P, Małeckí M, Moshkovich E, Prázný M, Sourij H, Tankova T, Timar B. Barriers to early diagnosis of chronic kidney disease and use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for renal protection: A comprehensive review and call to action. *Diabetes Obes Metab* 2024. DOI:10.1111/dom.15789

Dai Z-C, Chen J-X, Zou R, Liang X-B, Tang J-X, Yao C-W. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease. *Front Immunol* 2023; 14. DOI:10.3389/fimmu.2023.1213473

de Sá JR, Rangel EB, Canani LH, Bauer AC, Escott GM, Zelmanovitz T, Bertoluci MC, Silveiro SP. The 2021–2022 position of Brazilian Diabetes Society on diabetic kidney disease (DKD) management: an evidence-based guideline to clinical practice. Screening and treatment of hyperglycemia, arterial hypertension, and dyslipidemia in the patient with DKD. *Diabetol Metab Syndr* 2022; 14(1)

Di Costanzo A, Esposito G, Indolfi C, Spaccarotella C A M. SGLT2 Inhibitors: A New Therapeutical Strategy to Improve Clinical Outcomes in Patients with Chronic Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2023; 24(10)

Faruqui AA. Can DPP-4 Enhibitors and SGLT-2 Inhibitors Pleotropic Effects be Extended to Treat Diabetic Nephropathy?. *J Med* 2023; 24(1):43-49

Fatima K, Suri A, Rija A, Kalim S, Javaid S, Arif Z, Abedin MFE, Raza Y, Kalim N, Azam F, Musani S. The Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Stroke and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48(4)

Fernández-Fernandez B, Sarafidis P, Soler M J, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023; 16(8):1187-1198

Georgianos PI, Vaios V, Roumeliotis S, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Evidence for Cardiorenal Protection with SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Diabetic Kidney Disease. *J Pers Med* 2022; 12(2)

Giri Ravindran S, Kakarla M, Ausaja Gambo M, Yousri Salama M, Haidar Ismail N, Tavalla P, Uppal P, Mohammed SA, Rajashekar S, Hamid P. The Effects of Sodium-

odrębnie efektywności empagliflozyny ani empagliflozyny w dawce 10 mg dziennie.

Interwencja - w przeglądzie systematycznym oceniano całą klasę inhibitorów SGLT2i w populacji pacjentów z lub bez cukrzycy typu 2, PChN lub HF. Do przeglądu włączono 5 badań, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 mg (4 badania) albo 10 mg i 25 mg (1 badanie). W metaanalizach uwzględniano empagliflozynę niezależnie od stosowanej dawki. Nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg.

Rodzaj publikacji - opracowanie pogładowe, niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego. W publikacji nie podano informacji o przeszukaniu baz danych medycznych, nie podano strategii wyszukiwania/słów kluczowych ani liczby i przyczyn wykluczenia badań.

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego. W publikacji nie podano informacji o przeszukaniu baz danych medycznych, nie podano strategii wyszukiwania/słów kluczowych ani liczby i przyczyn wykluczenia badań.

Rodzaj publikacji - publikacja przedstawia rekomendacje dotyczące rozpoznania i postępowania w cukrzycowej chorobie nerek sformułowane w oparciu o przegląd systematyczny, ale nie przedstawiono samego przeglądu systematycznego.

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Rodzaj publikacji - opracowanie pogładowe, niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Interwencja - w przeprowadzonych metaanalizach nie przeprowadzono subanalizy z udziałem badań, w których stosowano wyłącznie empagliflozynę lub empagliflozynę 10 mg w populacji pacjentów z PChN.

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Rodzaj publikacji - opracowanie pogładowe, niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Populacja - przegląd dotyczył efektywności inhibitorów SGLT2i w zróżnicowanych populacjach pacjentów bez cukrzycy. Włączone badania oceniające empagliflozynę były prowadzone w

Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2i) on Cardiovascular and Renal Outcomes in Non-diabetic Patients: A Systematic Review. *Cureus* 2022; 14(5):e25476

Green JB, McCullough PA. Roles for SGLT2 Inhibitors in Cardiorenal Disease. *Cardiorenal Med* 2022; 12(3):81-93

Hartman RE, Rao PSS, Churchwell MD, Lewis SJ. Novel therapeutic agents for the treatment of diabetic kidney disease. *Expert Opin Invest Drugs* 2020; 29(11):1277-1293

Hu S, Lin C, Cai X, Zhu X, Lv F, Nie L, Ji L. The Urinary Glucose Excretion by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Different Levels of Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 2022; 12

Jairoun AA, Ping CC, Ibrahim B. Pharmacotherapeutic considerations and treatment patterns of antihyperglycemic agents for diabetic nephropathy: a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023; 27(24):12058-12069. DOI:10.26355/eurrev_202312_34804

Johansen ME, Argyropoulos C. The cardiovascular outcomes, heart failure and kidney disease trials tell that the time to use Sodium Glucose Cotransporter 2 inhibitors is now. *Clin Cardiol* 2020; 43(12):1376-1387

Kalay Z, Sahin O E, Copur S, Danaci S, Ortiz A, Yau K, Cheney D Z I, Kanbay M. SGLT-2 inhibitors in nephrotic-range proteinuria: emerging clinical evidence. *Clinical Kidney Journal* 2023; 16(1):52-60. DOI:10.1093/ckj/sfac189

Kaze A D, Patorno E, Paik J M. Safety of SGLT2i with regard to bone and mineral metabolism in patients with CKD. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2023; 32(4):324-329

Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2019; 131(1):31-42

Khater J, Malakouti S, Khoury AE, Cortese B. Performance of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in

populacjach innych niż PChN. Nie wyodrębniono podgrup pacjentów z PChN leczonych empagliflozyną.

Populacja - przegląd przeprowadzono w szerokiej populacji pacjentów z ryzykiem sercowo-nerkowym, ocenianą interwencją były inhibitory SGLT2. Do przeglądu włączono 3 badania oceniające empagliflozynę, przeprowadzone w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (1 badanie) i w populacji chorych z niewydolnością serca (2 badania), z których jednak nie wyodrębniono wyników uzyskanych w podgrupach pacjentów z PChN.

Populacja - wśród badań oceniających SGLT2i włączono jedno RCT, w którym ocenianym lekiem była empagliflozyna, w dawkach 10 i 25 mg dziennie u chorych na cukrzycę z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie wyodrębniono wyników leczenia empagliflozyną (ani empagliflozyną 10 mg) uzyskanych w populacji chorych z PChN.

Interwencja - ocenianą interwencją stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę. W żadnym z nich nie stosowano empagliflozyny w dawce 10 mg (stosowano dawki 25 mg i 50 mg).

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego. W publikacji podano informację o przeszukaniu baz danych EMBASE, Web of Science i PubMed, nie podano jednak precyzyjnych kryteriów włączenia/wykluczenia badań ani liczby i przyczyn wykluczenia przeszukiwanych rekordów.

Populacja - wśród badań oceniających SGLT2i włączono dwa RCT, w których ocenianym lekiem była empagliflozyna - u chorych na cukrzycę z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz u chorych z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową. Nie wyodrębniono wyników leczenia empagliflozyną uzyskanych w podgrupach chorych z PChN.

Interwencja - przegląd systematyczny bez metaanalizy, opisujący dostępne dane na temat skuteczności inhibitorów SGLT2i u pacjentów z białkomoczem w przedziale wartości nerczycowych. Wśród włączonych badań, tylko jeden opis przypadku odnosił się do zastosowania empagliflozyny w dawce 10 mg (w odniesieniu do pozostałych badań dawka empagliflozyny nie była znana lub możliwe było zastosowanie dawki 10 lub 25 mg lub stosowano również lub wyłącznie inny inhibitor SGLT2i).

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Interwencja - wśród badań oceniających SGLT2i uwzględniono 2 badania RCT (jedno z populacją z PChN i jedno z podgrupą PChN w populacji z cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym) oraz jedną metaanalizę podgrup z badań RCT. W przypadku żadnego z wymienionych badań w przeglądzie nie podano wyników leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg (podano wyniki dla grupy stosującej 25 mg lub wyniki w łącznej grupie chorych stosujących dawkę 10 lub 25 mg).

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego. W publikacji podano informację o przeszukaniu bazy danych PubMed, nie podano jednak

cardiovascular disease. *J Cardiovasc Med* 2024; 25(4):247-258. DOI:10.2459/JCM.0000000000001598

Li H-L, Lip G-YH, Feng Q, Fei Y, Tse Y-K, Wu M-Z, Ren Q-W, Tse H-F, Cheung B-MY, Yiu K-H. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1)

Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, Zhou E, Zheng M, Zhou D, Zhang L. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Front Med* 2021; 8

Li Y, Hu Y, Huyan X, Chen K, Li B, Gu W, Mu Y. Comparison of efficacy and safety of three novel hypoglycemic agents in patients with severe diabetic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol* 2022; 13

Liu T, Li R, Wang X, Gao X, Zhang X. Benefits of SGLT2 inhibitors combining with renin-angiotensin-system blockers on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: A systemic review and meta-analysis. Beneficios de los inhibidores de SGLT2 combinados con bloqueadores del sistema renina-angiotensina en los resultados cardiovasculares de los pacientes con enfermedad renal crónica: una revisión sistémica y un metaanálisis 2022; 159(2):65-72

Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, Cass A, Hawley CM, Pilmore H, Badve SV, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 (9)

Lv J, Guo L, Wang R, Chen J. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Nondiabetic Patients with Chronic Kidney Disease: A Review of Recent Evidence. *Kidney Dis (Basel)* 2023; 9(5):326-341. DOI:10.1159/000530395

Ma C, Li X, Li W, Li Y, Shui F, Zhu P. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in patients with non-diabetic chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2023

Maddaloni E, Cavallari I, La Porta Y, Appetecchia A, D'Onofrio L, Grigioni F, Buzzetti R, Holman R R. Impact of baseline kidney function on the effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney and heart failure outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2023; 25(5):1341-1350

Malik AH, Yandrapalli S, Goldberg M, Jain D, Frishman WH, Aronow WS. Cardiovascular Outcomes With the Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease:

precyzyjnych kryteriów włączenia/wykluczenia badań, ponadto opisywano tylko badania "najnowsze i najbardziej kompleksowe".

Interwencja - ocenianą interwencją były SGLT2i, przeprowadzono także subanalizę, do której włączono wyłącznie badania oceniające empagliflozynę. Nie wyodrębniono jednak wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg dziennie (we włączonych badaniach stosowano dawki: 10 mg i 25 mg). Ponadto analizy wg poszczególnych leków z grupy SGLT2i zostały przeprowadzone bez wyodrębnienia pacjentów z PChN, w łącznej populacji pacjentów z niewydolnością serca, cukrzycą typu 2 lub PChN.

Interwencja - ocenianą interwencją stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencją stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencją stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencją stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego. W publikacji nie podano informacji o przeszukaniu baz danych medycznych, nie podano strategii wyszukiwania/słów kluczowych ani liczby i przyczyn wykluczenia badań.

Interwencja - ocenianą interwencją stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę w dawce 10 mg. Nie przeprowadzono jednak sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę.

Interwencja - w przeprowadzonej metaanalizie uwzględniono wyniki badań, w których stosowano różne leki z grupy SGLT2, w tym empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg lub 25 mg. Nie wyodrębniono metaanaliz dla empagliflozyny 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencją stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Rev* 2020; 28(3):116-124

Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, Bernier M, Cheng AYY, Cherney DZI, Connelly KA, Ezekowitz J, Goldenberg RM, Leiter LA, Nesrallah G, Paty BW, Piché M-E, Senior P, Sharma A, Verma S, Woo V, Darras P, Grégoire J, Lonn E, Stone JA, Yale J-F, Yeung C, Zimmerman D. 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiorenal Risk Reduction in Adults. *Can J Cardiol* 2022; 38(8):1153-1167

Maxson R, Starr J, Sewell J, Lyas C. SGLT2 Inhibitors to Slow Chronic Kidney Disease Progression: A Review. *Clin Ther* 2024; 46(1):e23-e28. DOI:10.1016/j.clinthera.2023.10.014

Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16(12):e1002983

Natale P, Tunnicliffe DJ, Saglimbene VM, Toyama T, Gargano L, Stallone G, Ruospo M, Gesualdo L, Strippoli GFM. SGLT2 inhibitors for treating diabetes in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 2022(10)

Neuen BL, Jardine MJ, Perkovic V. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney disease should be treated in the future?. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(Suppl 1):i48-i55

Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, Langkilde AM, Mahaffey KW, McGuire DK, Neal B, Perkovic V, Pong A, Sabatine MS, Raz I, Toyama T, Wanner C, Wheeler DC, Wiviott SD, Zinman B, Heerspink HJL. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomized, Controlled Trials. *Circulation* 2022; 145(19):1460-1470

Nguyen B N, Nguyen L, Mital S, Bugden S, Nguyen H V. Comparative efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease and type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2023; 25(6):1614-1623

Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, Viana LV, Pulz GT, Carpena MP, Borges RP, Marobin R, Beretta MV, Pedrollo EF, Londero TM, Machry R, Janeczko L, Moehlecke M, Falcetta MR, Bauer AC, Silveiro SP, Gerchman F, Rodrigues TC, Kramer CK, Bertoluci MC, Leitão CB. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(11):1-12

Qiu M, Ding L-L, Zhan Z-L, Zhou H-R. Do four SGLT2 inhibitors lead to different cardiorenal benefits in type 2

Rodzaj publikacji - wytyczne oparte na odrębnie opublikowanym przeglądzie systematycznym z metaanalizą (Ali 2022), który również został włączony do analizy pełnych tekstów publikacji.

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego. W publikacji podano informację o przeszukaniu bazy danych PubMed, nie podano jednak precyzyjnych kryteriów włączenia/wykluczenia badań ani liczby i przyczyn wykluczenia przeszukiwanych rekordów.

Populacja - przegląd i metaanalizy przeprowadzono w szerokiej populacji pacjentów przyjmujących SGLT2i. Nie wyodrębniono wyników pacjentów z PChN. Nie wyodrębniono wyników leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg.

Rodzaj publikacji - publikacja prezentuje protokół przeglądu systematycznego. Nie zawiera wyników.

Rodzaj publikacji - praca prezentuje dostępne badania pierwotne i meta-analizy w sposób niesystematyczny; badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego.

Interwencja - ocenianą interwencją stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 (2 badania) lub 25 mg (1 badanie). Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Interwencja - w przeprowadzonej metaanalizie uwzględniono wyniki badań, w których stosowano różne leki z grupy SGLT2, w tym empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg lub 25 mg. Nie wyodrębniono metaanaliz dla empagliflozyny 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencją stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 1 badanie, w którym oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie wyodrębniono wyników leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg.

Interwencja - w przeglądzie oceniano inhibitory SGLT2 w szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca ze

diabetes, in chronic heart failure, and in chronic kidney disease?. Eur J Intern Med 2021; 87:98-99

Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. Diab Vasc Dis Res 2021; 18(2):14791641211011016

Qiu M, Ding L-L, Zhou H-R. Comparative Efficacy of Five SGLT2i on Cardioresenal Events: A Network Meta-analysis Based on Ten CVOTs. Am J Cardiovasc Drugs 2022; 22(1):69-81

Qiu M, Ding L-L, Zhou H-R. Factors affecting the efficacy of SGLT2i on heart failure events: A meta-Analysis based on cardiovascular outcome trials. Cardiovasc Diagn Ther 2021; 11(3):699-706

Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Val-lurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD, Fudim M. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials: SGLT2i—Cardiovascular and Kidney Outcomes. Am Heart J 2021; 232:10-22

Scheen AJ. Do SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists modulate differently the risk of stroke? Discordance between randomised controlled trials and observational studies. Diabetes Metab 2023; 49(5). DOI:10.1016/j.diabet.2023.101474

Scheen AJ. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Expert Opin Drug Saf 2020; 19(3):243-256

Singh A K, Singh A, Singh R. New-onset diabetes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in prediabetes: An updated meta-analysis and possible mechanisms. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews 2023; 17(6)

Singh S, Garg A, Tantry US, Bliden K, Gurbel PA, Gulati M. Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin and Dapagliflozin in Patients Without Diabetes. Am J Cardiol 2024; 218:24-31. DOI:10.1016/j.amjcard.2024.02.039

zmniejszoną frakcją wyrzutową lub PChN. Przeprowadzono także sub-metaanalizy ze stratyfikacją wg chorób oraz (odrębnie) wg stosowanego inhibitora SGLT2. Nie oceniano wyników leczenia empagliflozyną w populacji chorych z PChN, ani nie wyodrębniono leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg.

Interwencja - w przeglądzie oceniano inhibitory SGLT2 w szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub PChN. Przeprowadzono także sub-metaanalizy ze stratyfikacją wg chorób oraz (odrębnie) wg stosowanego inhibitora SGLT2. Do analizy w populacji z PChN nie włączono żadnego badania oceniającego empagliflozynę.

Interwencja - w przeglądzie oceniano inhibitory SGLT2 w szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub PChN. Przeprowadzono także sub-metaanalizy ze stratyfikacją wg chorób oraz (odrębnie) wg stosowanego inhibitora SGLT2. Do analizy w populacji z PChN nie włączono żadnego badania oceniającego empagliflozynę.

Interwencja - w przeglądzie oceniano inhibitory SGLT2 w szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub PChN. Przeprowadzono także sub-metaanalizy ze stratyfikacją wg chorób oraz (odrębnie) wg stosowanego inhibitora SGLT2. Nie oceniano wyników leczenia empagliflozyną w populacji chorych z PChN, ani nie wyodrębniono leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 (2 badania) lub 25 mg (1 badanie). Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Populacja - w przeglądzie porównywano wpływ leczenia inhibitorami SGLT2 oraz agonistami rec. GLP-1 na ryzyko udaru mózgu obserwowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz w wybranych podgrupach chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub przewlekłą chorobą nerek. Do przeglądu nie włączono jednak żadnego badania pierwotnego oceniającego empagliflozynę u pacjentów z PChN i nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny w tej grupie chorych.

Rodzaj publikacji - praca prezentuje dostępne badania pierwotne i meta-analizy w sposób niesystematyczny; badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego.

Populacja - publikacja prezentuje wyniki metaanalizy oceniającej wpływ terapii SGLT2i na ryzyko rozwoju cukrzycy u chorych w stanie przedcukrzycowym. Analizy dokonano w mieszanej populacji pacjentów z PChN lub niewydolnością serca. Nie przeprowadzono odrębnej metaanalizy badań przeprowadzonych w populacji z PChN.

Populacja - w przeglądzie oceniano skuteczność inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów bez cukrzycy, stanowiącej różnorodną grupę obejmującą chorych z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub ostrym zawałem mięśnia sercowego. Nie oceniano efektów leczenia SGLT2i w podgrupie pacjentów z PChN. Nie włączono żadnego badania oceniającego empagliflozynę w populacji pacjentów z PChN.

Speedtsberg ES, Tepel M. Narrative review investigating the nephroprotective mechanisms of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Front Endocrinol* 2023; 14. DOI:10.3389/fendo.2023.1281107

Terzo C, Gembillo G, Cernaro V, Longhitano E, Calabrese V, Casuscelli C, Peritore L, Santoro D. Investigational new drugs for the treatment of chronic renal failure: an overview of the literature. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2024; 33(4):319-334. DOI:10.1080/13543784.2024.2326624

Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, Heerspink HL, Wong MG, Ninomiya T, Wada T, Perkovic V. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(5):1237-1250

Tsai W-C, Hsu S-P, Chiu Y-L, Yang J-Y, Pai M-F, Ko M-J, Tu Y-K, Hung K-Y, Chien K-L, Peng Y-S, Wu H-Y. Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open* 2022; 12(10)

Tsukamoto S, Morita R, Yamada T, Urate S, Azushima K, Uneda K, Kobayashi R, Kanaoka T, Wakui H, Tamura K. Cardiovascular and kidney outcomes of combination therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 194

Usman M S, Siddiqi T J, Anker S D, Bakris G L, Bhatt D L, Filippatos G, Fonarow G C, Greene S J, Januzzi J L, Khan M S, Kosiborod M N, McGuire D K, Piña I L, Rosenstock J, Vaduganathan M, Verma S, Zieroth S, Butler J. Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Various Patient Populations. *Journal of the American College of Cardiology* 2023; 81(25):2377-2387

Vider E, Sapir R, Mosseri E, Gavioli E. Current Perspectives of the Use of Sodium-Glucose Transport-2 Inhibitors for Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022; 79(3):247-253

Vlasschaert C, Sidhu B, Silver SA. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors in chronic kidney disease and heart failure: ready for prime time in patients without diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30(3):361-368

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):258. DOI:10.31083/j.rcm2409258

Interwencja - przegląd systematyczny, w którym poszukiwano danych na temat mechanizmów nefroprotekcynowego działania inhibitorów SGLT2 u chorych z PChN; nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg.

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego. W publikacji podano informację, że dane wykorzystane w opracowaniu pochodzą z dostępnej literatury naukowej i strony clinicaltrials.gov, nie podano jednak precyzyjnych kryteriów włączenia/wykluczenia badań ani liczby i przyczyn wykluczenia przeszukiwanych rekordów.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Przeprowadzono sub-metaanalizę z wyodrębnieniem badań, w których stosowano empagliflozynę. Uwzględniono 4 badania pierwotne i 2 metaanalizy indywidualnych danych pacjentów z różnych badań, w których oceniano empagliflozynę - jednak empagliflozyna była stosowana w różnych dawkach. Nie wyodrębniono wyników dla dawki 10 mg.

Interwencja - wśród badań włączonych do oceny SGLT2i u chorych z PChN nie było badań oceniających empagliflozynę (włączono 2 badania oceniające empagliflozynę u chorych z niewydolnością serca, z których nie wyodrębniano wyników dla podgrup z PChN).

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 1 badanie, w którym oceniano empagliflozynę w dawce 10 i 25 mg. Nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny, ani empagliflozyny w dawce 10 mg.

Interwencja - publikacja prezentuje wyniki metaanalizy oceniającej wpływ terapii SGLT2i na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w zróżnicowanych populacjach pacjentów, w tym z PChN. Nie przeprowadzono odrębnej metaanalizy oceniającej efekty empagliflozyny (w tym empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg).

Rodzaj publikacji - narracyjny przegląd, niespełniający kryteriów przeglądu systematycznego. Nie podano precyzyjnych kryteriów włączenia/wykluczenia ani liczby i przyczyn wykluczenia badań.

Rodzaj publikacji - narracyjny przegląd, niespełniający kryteriów przeglądu systematycznego. Nie podano precyzyjnych kryteriów włączenia/wykluczenia ani liczby i przyczyn wykluczenia badań.

Populacja - przegląd przeprowadzono w mieszanej populacji obejmującej pacjentów z cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca, ocenianą interwencją były inhibitory SGLT2. Do przeglądu włączono 3 badania oceniające empagliflozynę, wszystkie prowadzono w populacjach innych niż PChN: 1 badanie w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a 2 badania w

Wanner C, Iliev H, Duarte N, Schueler E, Soares AR, Thanam V, Pfarr E. Safety of Empagliflozin: An Individual Participant-Level Data Meta-Analysis from Four Large Trials. *Adv Ther* 2024; 41(7):2826-2844. DOI:10.1007/s12325-024-02879-w

Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, Chopra N, Miyashita H, Mikami T, Ueyama H, Fujisaki T, Saigusa Y, Yamaji T, Azushima K, Urata S, Suzuki T, Abe E, Wakui H, Tamura K. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1)

Zhang Y, Jiang L, Wang J, Wang T, Chien C, Huang W, Fu X, Xiao Y, Fu Q, Wang S, Zhao J. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1)

Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY, Yuan MY, Zhang JY. Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022; 79(2):e145-e152

Zhou T, Yao K, Xie Y, Lin Y, Wang J, Chen X. Renal Protection and Safety of Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease. *Curr Pharm Des* 2023; 29(21):1659-1670. DOI:10.2174/1381612829666230804103643

Zou H-T, Yang G-H, Cai Y-J, Chen H, Zheng X-Q, Hu R. Are High- or Low-dose SGLT2 Inhibitors Associated With Cardiovascular and Respiratory Adverse Events? A Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022; 79(5):655-662

populacji chorych z niewydolnością serca. Nie wyodrębniono wyników uzyskanych w podgrupach pacjentów z PChN.

Rodzaj publikacji - praca nie stanowi publikacji z przeglądu systematycznego. Publikacja prezentuje wyniki metaanalizy indywidualnych danych pacjentów z badań RCT przeprowadzonych w różnorodnych populacjach (cukrzyca typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową, niewydolność serca, PChN - łącznie), bez wyodrębnienia subpopulacji pacjentów z PChN, nieopartej na systematycznym wyszukiwaniu badań.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 1 badanie, w którym oceniano empagliflozynę w dawce 10 i 25 mg. Nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny, ani empagliflozyny w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 1 badanie, w którym oceniano empagliflozynę w dawce 10 i 25 mg. Nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 5 badań, w których oceniano empagliflozynę w dawkach 10 i 25 mg. Nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg.

Interwencja - przegląd systematyczny z meta-analizą, oceniający nefroprotekcję i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów SGLT2i u chorych z PChN; większość danych dla empagliflozyny pochodziła z badań, w których stosowano dwie dawki empagliflozyny - 10 mg i 25 mg, a jedyne badanie, w którym stosowano empagliflozynę wyłącznie w dawce 10 mg zostało przeprowadzone w populacji chorych, u których już rozpoczęto leczenie nerkostępcze (po przeszczepie nerki). Nie wyodrębniono żadnych danych dla poszukiwanej populacji chorych z PChN leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg.

Populacja - metaanalizy przeprowadzono w szerokiej populacji uczestników badań nad lekami z grupy SGLT2i, z różnymi schorzeniami. Nie wyodrębniono podgrupy pacjentów z PChN.

15.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

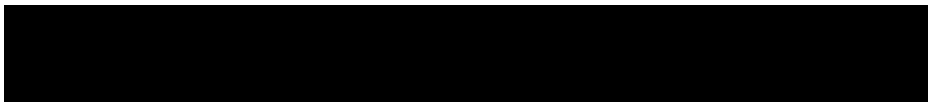
Tabela 104. Pełna ocena opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej w skali AMSTAR 2.

Lin 2022	Zhang 2024b
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD42021237280).	Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD42023456581).
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Do przeglądu włączano jedynie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	Do przeglądu włączano jedynie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przeszukiwano bazy danych: PubMed, EMBASE, Web of Science oraz Cochrane Library (do 5 marca 2021). Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o ograniczeniach językowych.	Przeszukiwano bazy danych: Embase, PubMed, Scopus, Web of Science (do 1 lipca 2023). Podano kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o ograniczeniach językowych. Dodatkowo ręcznie przeszukano listy referencji wcześniejszych przeglądów systematycznych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze dyskusji, w razie konieczności z udziałem dwóch innych badaczy.	Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozstrzygane przez trzeciego analityka.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne rozstrzygano w drodze dyskusji, w razie konieczności z udziałem innych badaczy.	Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozstrzygane przez trzeciego analityka.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	Przedstawiono listę wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Opisano włączone badania, jednak niewystarczająco szczegółowo, aby uznać kryterium za całkowicie spełnione.	Opisano włączone badania, jednak niewystarczająco szczegółowo, aby uznać kryterium za całkowicie spełnione.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: 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 doбором próby [pyt. 9]	

<i>Lin 2022</i>	<i>Zhang 2024b</i>
SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
NIE SPEŁNIONO Autorzy oceniali heterogeniczność między włączonymi badaniami, nie przedyskutowali szczegółowo jej źródeł oraz możliwego wpływu na uzyskane wyniki.	NIE SPEŁNIONO Autorzy oceniali heterogeniczność między włączonymi badaniami, nie przedyskutowali szczegółowo jej źródeł oraz możliwego wpływu na uzyskane wyniki.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Podano źródła finansowania przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ

15.6 Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

EMPA-KIDNEY	
EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022	Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2022; 37(7):1317-1329
Herrington 2023	Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. <i>N Engl J Med</i> 2023; 388(2):117-127
EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024	Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2024; 12(1):51-60. DOI:10.1016/S2213-8587(23)00322-4
Mayne 2024a	Mayne KJ, Sardell RJ, Staplin N, Judge PK, Zhu D, Sammons E, Cherney DZ, Cheung AK, Maggioni AP, Nangaku M, Rossello X, Tuttle KR, Ihara K, Iwata T, Wanner C, Emberson J, Preiss D, Landray MJ, Baigent FMedSci C, Haynes R, Herrington WG. Frailty,

	multimorbidity and polypharmacy: exploratory analyses of the effects of empagliflozin from the EMPA-KIDNEY trial. Clin J Am Soc Nephrol 2024. DOI:10.2215/CJN.0000000000000498
Mayne 2024b	Mayne KJ, Staplin N, Keane DF, Wanner C, Brenner S, Cejka V, Stegbauer J, Judge PK, Preiss D, Emberson J, Trinca D, Dayanandan R, Lee R, Nolan J, Omata A, Green JB, Cherney DZI, Hooi LS, Pontremoli R, Tuttle KR, Lees JS, Mark PB, Davies SJ, Hauske SJ, Steubl D, Brückmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R, Herrington WG. Effects of Empagliflozin on Fluid Overload, Weight, and Blood Pressure in CKD. J Am Soc Nephrol 2024; 35(2):202-215. DOI:10.1681/ASN.0000000000000271
Nangaku 2024	Nangaku M, Herrington WG, Goto S, Maruyama S, Kashihara N, Ueki K, Wada J, Watada H, Nakashima E, Lee R, Massey D, Mayne KJ, Tomita A, Haynes R, Hauske SJ, Kadowaki T. Effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease from Japan: exploratory analyses from EMPA-KIDNEY. Clin Exp Nephrol 2024; 28(6):588-595. DOI:10.1007/s10157-024-02489-4
Staplin 2023	Staplin N, Haynes R, Judge PK, Wanner C, Green JB, Emberson J, Preiss D, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, et al. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the empa-kidney trial. The lancet diabetes and endocrinology 2023. DOI:10.1016/S2213-8587(23)00321-2
Preiss 2022 (prezentacja konferencyjna)	Preiss D. on behalf of: EMPA-KIDNEY Collaborative Group, NDPH Renal Studies Group and SMART-C. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: The EMPA-KIDNEY Trial. Dostęp online: https://www.empakidney.org/downloads Data ostatniego dostępu: 10.09.2024 r.
Mayne 2023 (abstrakt konferencyjny)	Mayne K., The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Mayne, Kaitlin J. ^{1,2} ; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Effects of Empagliflozin on Weight and Blood Pressure in CKD: Analyses from the EMPA-KIDNEY Trial: FR-PO981. Journal of the American Society of Nephrology 34(11S):p 678, November 2023.
EMPA-KIDNEY CTR 2022 (materiał niepublikowany)	 Dane poufne, udostępnione przez Zleceniodawcę.
EMPA-REG RENAL	
Barnett 2014	Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(5):369-384.

15.7 Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Amioka M, Sanada R, Matsumura H, Kinoshita H, Sairaku A, Morishima N, Nakano Y. Impact of SGLT2 inhibitors on old age patients with heart failure and chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2023; 370:294-299

Anker SD, Ponikowski P, Wanner C, Pfarr E, Hauske S, Peil B, Salsali A, Ritter I, Koitka-Weber A, Brueckmann M, Lindenfeld J, Abraham WT. Kidney Function After Initiation and Discontinuation of Empagliflozin in Patients With Heart Failure With and Without Type 2 Diabetes: Insights From the EMPERIAL Trials. *Circulation* 2021; 144(15):1265-1267

Antlanger M, Domenig O, Kaltenecker CC, Kovarik JJ, Rathkolb V, Müller MM, Schwaiger E, Hecking M, Poglitsch M, Säemann MD, Kopecky C. Combined sodium glucose co-transporter-2 inhibitor and angiotensin-converting enzyme inhibition upregulates the renin-angiotensin system in chronic kidney disease with type 2 diabetes: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory trial. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(5):816-826. DOI:10.1111/dom.14639

Boeckhaus J, Gross O. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with hereditary podocytopathies, alport syndrome, and fsgs: A case series to better plan a large-scale study. *Cells* 2021; 10(7):nas. DOI:10.3390/cells10071815

Butler J, Packer M, Siddiqi TJ, Böhm M, Brueckmann M, Januzzi JL, Verma S, Gergei I, Iwata T, Wanner C, Ferreira JP, Pocock SJ, Filippatos G, Anker SD, Zannad F. Efficacy of Empagliflozin in Patients With Heart Failure Across Kidney Risk Categories. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(19):1902-1914

Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop P-H, Cooper ME, Kaspers S, Pfarr E, Woerle HJ, von Eynatten M. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016; 59(9):1860-1870

Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Lund SS. Pooled

Interwencja - W badaniu oceniono inhibitory SGLT2 w porównaniu z innymi farmakoterapiami stosowanymi u pacjentów z niewydolnością serca i PChN, hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca (tolwaptan lub leczenie standardowe). Do grupy leczonej inhibitorami SGLT2 zaliczono pacjentów leczonych empagliflozyną w dziennej dawce 10 mg, empagliflozyną w dawce 25 mg lub dapagliflozyną w dawce 10 mg. Ogółem empagliflozynę (bez względu na dawkę) otrzymało 21 pacjentów, a dapagliflozynę - 36 pacjentów. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg.

Populacja - Publikacja prezentująca analizę przeprowadzoną w łącznej populacji 2 badań RCT, EMPERIAL-Preserved i EMPERIAL-Reduced, do których kwalifikowano chorych z niewydolnością serca. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia.

Populacja - Badanie RCT EMPRA, oceniające efektywność empagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wartością eGFR w zakresie od 15 do 59 ml/min/1,73 m² i albuminurią (uACR >30 mg/g) – zostało przeprowadzone zatem w populacji pacjentów z PChN rozłącznej z poszukiwaną w przeglądzie właściwym, obejmująca chorych już uprawnionych do refundacji leku Jardiance lub niekwalifikujących się do takiego leczenia ze względu na eGFR <20 ml/min/1,73 m² (nie zawiera żadnej z poszukiwanych grup pacjentów poszerzających populację refundacyjną leku Jardiance).

Interwencja - Opis serii przypadków (N = 6) pacjentów z rozpoznaniem zespołu Alporta i ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych, leczonych SGLT2i. W opisanej serii tylko 3 pacjentów było leczonych empagliflozyną.

Populacja - Łączna publikacja z 2 badań RCT, EMPEROR-Preserved i EMPEROR-Reduced, przeprowadzona w populacji pacjentów z niewydolnością serca. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia.

Interwencja - Badanie stanowi analizę przeprowadzoną w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w 5 badaniach RCT, w których oceniano efektywność kliniczną leczenia empagliflozyną w dawce 10 lub 25 mg dziennie u pacjentów z cukrzycą typu 2. Do analizy wybrano populację lub subpopulację chorych z mikro- lub makroalbuminurią (uACR 30-300 mg/g oraz >300 mg/g). Grupę empagliflozyny porównano z grupą kontrolną stosującą placebo. W grupie empagliflozyny uwzględniono łącznie pacjentów leczonych w dawce 10 i 25 mg. Nie wyodrębniono wyników dla podgrupy leczonej empagliflozyną w dawce 10 mg.

Populacja - Publikacja prezentująca analizy post-hoc, przeprowadzone w łącznej populacji badań RCT oceniających

analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018; 93(1):231-244

Choi H, Nguyen LA, Wan J, Milani H, McGill K, Park J. Adverse Events of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: A Retrospective Chart Review. *Perm J* 2021; 25

Correction to *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12: 39–50 (The *Lancet Diabetes & Endocrinology* (2024) 12(1) (39–50), (S2213858723003212), (10.1016/S2213-8587(23)00321-2)). *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12(3):e16. DOI:10.1016/S2213-8587(24)00033-0

Cowan A, Jeyakumar N, Kang Y, Dixon SN, Garg AX, Naylor K, Weir MA, Clemens KK. Fracture Risk of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17(6):835-842

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

Elkeraie A, Zyada R, Elrggal M E, Elrggal M. Safety of SGLT2 inhibitors in patients with different glomerular diseases treated with immunosuppressive therapies. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2023; 79(7):961-966

Fu EL, Mastrorilli J, Bykov K, Wexler DJ, Cervone A, Lin KJ, Paterno E, Paik JM. A population-based cohort defined risk of hyperkalemia after initiating SGLT-2 inhibitors, GLP1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors to patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int* 2024; 105(3):618-628. DOI:10.1016/j.kint.2023.11.025

empagliflozynę u chorych z cukrzycą typu 2. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia.

Interwencja - Badanie obserwacyjne mające na celu ocenę obserwowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej działań niepożądanych inhibitorów SGLT1 (przy czym większość pacjentów w badanej kohorcie, 99%, była leczona empagliflozyną). U analizowanych pacjentów empagliflozyna mogła być stosowana w dawce 10 lub 25 mg (obie dawki są zarejestrowane do stosowania w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2). W publikacji nie podano liczb ani odsetków pacjentów stosujących poszczególne dawki empagliflozyny. Nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych w dawce 10 mg.

Inna przyczyna – Informacja o korekcie dokonanej we włączonym do analizy artykule *Staplin 2023*. Pobrano najnowszą wersję tego artykułu, uwzględniającego wspomniane korekty.

Interwencja - W badaniu oceniono inhibitory SGLT2 w porównaniu z inhibitorami DPP4 u chorych, którzy rozpoczęli leczenie jednym z leków porównywanych klas. Do grupy leczonej inhibitorami SGLT2 zaliczono pacjentów leczonych empagliflozyną, kanagliflozyną lub dapagliflozyną. Pacjenci leczeni empagliflozyną stanowili 57% (22095/38994) kohorty leczonej SGLT2i. Nie wyodrębniono wyników uzyskanych w podgrupie leczonej empagliflozyną.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki badania obserwacyjnego, w którym empagliflozynę porównano z inhibitorem DPP4 w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, z których tylko część cierpiała również na PChN (rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania).

Interwencja - Publikacja prezentuje niekontrolowane badanie przeprowadzone w bardzo małej (N = 17) grupie pacjentów z różnymi, kłębuszkowymi chorobami nerek, poddawanych terapii immunosupresyjnej, u których rozpoczęto terapię inhibitorem SGLT2i - dapagliflozyną 10 mg, empagliflozyną 10 mg lub empagliflozyną 25 mg. Nie podano udziału pacjentów leczonych empagliflozyną ani empagliflozyną w dawce 10 mg dziennie; nie wyodrębniono także wyników uzyskanych w podgrupie chorych leczonych empagliflozyną, ani empagliflozyną 10 mg.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniono wpływ inhibitorów SGLT2, inhibitorów DPP-4 i agonistów rec. GLP-1 na ryzyko hiperkalemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz PChN. W grupie leczonej inhibitorami SGLT2 uwzględniono pacjentów stosujących kanagliflozynę, dapagliflozynę, empagliflozynę i ertugliflozynę. Po dopasowaniu kohort dla porównań SGLT2i vs DPP-4i oraz SGLT2i vs GLP-1RA, w kohorcie leczonej inhibitorami SGLT2 odsetek pacjentów leczonych empagliflozyną (nie podano w jakiej dawce była stosowana) wynosił odpowiednio 52,5% oraz 51,1%. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg.

Fujita KK, Ye F, Collister D, Klarenbach S, Campbell DJT, Chew DS, Quinn AE, Ronksley P, Lau D. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors are associated with kidney benefits at all degrees of albuminuria: A retrospective cohort study of adults with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(2):699-709. DOI:10.1111/dom.15361

Furuki T, Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Sakai H, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. The influence of long-term administration of SGLT2 inhibitors on blood pressure at the office and at home in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Clin Hypertens* 2020; 22(12):2306-2314

Green JB, Mottl AK, Bakris G, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Nangaku M, Rossing P, Scott C, Gay A, Agarwal R. Design of the COmbinatioN effect of FInerenone anD Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR End-point study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38(4):894-903

Hameed S, Kumar A, Manohar M, Singh A, Mohan L. Efficacy and Safety of Empagliflozin versus Linagliptin as Add on Therapy to Insulin in Patients of Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Trial. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2024; 84(3):183-189. DOI:10.47583/ijpsrr.2024.v84i03.025

Hanouneh M, Le D, Jaar BG, Tamargo C, Cervantes CE. Real-Life Experience on the Effect of SGLT2 Inhibitors vs. Finerenone vs. Combination on Albuminuria in Chronic Kidney Disease. *Diagn* 2024; 14(13). DOI:10.3390/diagnostics14131357

Herrington WG, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. Reply. *N Engl J Med* 2023; 388(24):2301-2302. DOI:10.1056/NEJMc2301923

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

Kanaoka T, Wakui H, Yano Y, Nagasu H, Kanegae H, Nangaku M, Hirakawa Y, Nakagawa N, Wada J, Tsuruya K, Nakano T, Maruyama S, Wada T, Konishi M,

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym porównywano wpływ inhibitorów SGLT2 oraz inhibitorów DPP-4 na zmiany czynności nerek oraz ryzyko występowania nerkowych zdarzeń niepożądanych w populacji obejmującej pacjentów z cukrzycą i różnymi stopniami nasilenia albuminurii. W grupie leczonej inhibitorami SGLT2 uwzględniano pacjentów stosujących kanagliflozynę, dapagliflozynę lub empagliflozynę. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną ani nie podano ich udziału w całej kohorcie leczonej lekami z grupy inhibitorów SGLT2.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniono inhibitory SGLT2 stosowane w Japonii. We wspólnej kohorcie uwzględniono pacjentów leczonych ipragliflozyną, dapagliflozyną, tofogliflozyną, luzegliflozyną, kanagliflozyną i empagliflozyną, bez względu na stosowane dawki. Pacjenci stosujący empagliflozynę stanowili 23,5% obserwowanej kohorty (24/102). Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

Komparator - Publikacja przedstawia główne założenia protokołu badania RCT oceniającego, w populacji chorych z PChN i cukrzycą typu 2, efektywność leczenia skojarzonego empagliflozyną (10 mg) z finerenonem (10 lub 20 mg), w porównaniu z monoterapiami: finerenon (10 lub 20 mg) + placebo lub empagliflozyna (10 mg) + placebo. Zatem poszukiwana interwencja (EMPA 10) stanowi w badaniu wyłącznie grupę kontrolną, nie ma natomiast grupy kontrolnej z poszukiwanym komparatorem (leczenie standardowe +/- placebo).

Komparator - Badanie kliniczne z randomizacją, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny w dawce 10 mg oraz linagliptyny w dawce 5 mg, jako leczenie dodane do insuliny u chorych z PChN i cukrzycą typu 2. W grupie kontrolnej stosowano lek z grupy inhibitorów DPP-4 - linagliptynę i badanie nie obejmowało grupy kontrolnej stosującej standardowe leczenie PChN z lub bez dodanego placebo.

Interwencja - Badanie obserwacyjne mające na celu ocenę wpływu monoterapii inhibitorem SGLT2, monoterapii finerenonem oraz leczenia skojarzonego inhibitorem SGLT2 z finerenonem na zmniejszenie albuminurii u pacjentów z PChN. W grupie leczonej inhibitorami SGLT2 uwzględniano pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg dziennie, empagliflozynę w dawce 10 mg dziennie lub empagliflozynę w dawce 25 mg dziennie. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych wyłącznie empagliflozyną w dawce 10 mg dziennie ani nie podano ich udziału w całej kohorcie leczonej lekami z grupy inhibitorów SGLT2 w monoterapii.

Rodzaj badania - List autorów badania EMPA-KIDNEY do redakcji, w którym poruszono kwestię precyzji oszacowań w podgrupie pacjentów nieleczonych inhibitorami RAS, nie zawierający nowych danych pierwotnych.

Interwencja - Badanie obserwacyjne przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej w Korei, oceniające bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w porównaniu do sitagliptyny u pacjentów z PChN i cukrzycą typu 2. Nie podano, w jakiej dawce stosowano empagliflozynę u obserwowanych pacjentów.

Interwencja - Badanie obserwacyjne przeprowadzone w populacji japońskich pacjentów z PChN, w którym oceniano wpływ inhibitorów SGLT2 na wczesny spadek wartości eGFR oraz analizowano

Nagahiro T, Yamagata K, Narita I, Yanagita M, Terada Y, Araki S, Emoto M, Okada H, Isaka Y, Suzuki Y, Yokoo T, Kataoka H, Kanda E, Kashihara N, Tamura K. Factors affecting the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors-related initial decline in glomerular filtration rate and its possible effect on kidney outcome in chronic kidney disease with type 2 diabetes: The Japan Chronic Kidney Disease Database. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(7):2905-2914. DOI:10.1111/dom.15611

Kitaoka K, Yano Y, Nagasu H, Kanegae H, Chishima N, Akiyama H, Tamura K, Kashihara N. Kidney outcomes of SGLT2 inhibitors among older patients with diabetic kidney disease in real-world clinical practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database Ex. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2024; 12(3). DOI:10.1136/bmjdr-2024-004115

Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Furuji T, Sakai H, Hatori Y, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. Polypharmacy influences the renal composite outcome in patients treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Clin Transl Sci* 2022; 15(4):1050-1062

Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Furuji T, Sakai H, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced reduction in the mean arterial pressure improved renal composite outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease: A propensity score-matched model analysis in Japan. *J Diabetes Invest* 2021; 12(8):1408-1416

Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Saito N, Kanaoka T, Sakai H, Furuji T, Umezono T, Ito S, Suzuki D, Takeda H, Minagawa F, Degawa H, Yamamoto H, MacHimura H, Chin K, Hishiki T, Takihata M, Aoyama K, Umezawa S, Minamisawa K, Aoyama T, Hamada Y, Suzuki Y, Hayashi M, Hatori Y, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. Retrospective Analysis of the Renoprotective Effects of Long-Term Use of Six Types of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(2):110-119

Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. The Comparison of the Kidney Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide 1 Agonist-Administered Concomitant with Sodium-Glucose Cotransporter 2

wpływ zmian eGFR występujących w początkowym okresie terapii inhibitorami SGLT2 na długoterminowe efekty leczenia. Badanie nie obejmowało grupy kontrolnej, w analizowanej kohorcie uwzględniono pacjentów stosujących lek z grupy inhibitorów SGLT2: kanagliflozynę, dapagliflozynę, empagliflozynę, ipragliflozynę, luseogliflozynę lub tofogliflozynę. Podano, że pacjenci stosujący empagliflozynę stanowili 26,3% ocenianej kohorty. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym porównywano wpływ inhibitorów SGLT2 oraz innych leków przeciwcukrzycowych na zmianę czynności nerek i ryzyko występowania zdarzeń nerkowych wśród pacjentów w wieku ≥ 75 lat z rozpoznaną PChN i cukrzycą typu 2 w Japonii. W grupie leczonej inhibitorami SGLT2 uwzględniono pacjentów stosujących luseogliflozynę, ipragliflozynę, dapagliflozynę, kanagliflozynę, empagliflozynę lub tofogliflozynę. Chorzy leczeni empagliflozyną stanowili 29,1% kohorty niedopasowanej i 28,2% kohorty, po dopasowaniu. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu oceny ryzyka zdarzeń nerkowych w związku z polifarmacją w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN, leczonych inhibitorami SGLT2. Pacjentów stosujących terapię wielolekową (≥ 7 leków) porównywano z pacjentami stosującymi mniejszą liczbę leków (< 7). Pacjentów leczonych empagliflozyną uwzględniono w obu porównywanych subkohortach, łącznie z chorymi przyjmującymi inne inhibitory SGLT2 (ipragliflozyna, dapagliflozyna, tofogliflozyna, luseogliflozyna, kanagliflozyna). Chorzy leczeni empagliflozyną stanowili 15% i 16% grupy stosującej ≥ 7 leków i 13% i 12% grupy stosującej < 7 leków, odpowiednio w porównaniu kohort niedopasowanych i dopasowanych. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniono inhibitory SGLT2 stosowane w Japonii. We wspólnej kohorcie uwzględniono pacjentów leczonych ipragliflozyną, dapagliflozyną, tofogliflozyną, luseogliflozyną, kanagliflozyną i empagliflozyną, bez względu na stosowane dawki. Pacjenci stosujący empagliflozynę stanowili 14,4% obserwowanej kohorty (90/624). Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniono inhibitory SGLT2 stosowane w Japonii. We wspólnej kohorcie uwzględniono pacjentów leczonych ipragliflozyną, dapagliflozyną, tofogliflozyną, luseogliflozyną, kanagliflozyną i empagliflozyną, bez względu na stosowane dawki. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu porównania skojarzonej farmakoterapii inhibitorem SGLT2 z inhibitorem DPP4 z leczeniem skojarzonym SGLT2i z lekiem z grupy GLP1Ra, u pacjentów ze współwystępującą cukrzycą typu 2 i PChN pod względem wpływu na czynność nerek. Pacjenci leczeni

Inhibitors in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *J Dia Res* 2021; 2021

Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. The evaluation of noninferiority for renal composite outcomes between sodium-glucose cotransporter inhibitors in Japan. *Prim Care Diabetes* 2021; 15(6):1058-1062

Kobayashi K, Toyoda M, Kimura M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Takihata M, Umezono T, Ito S, Suzuki D, Takeda H, Kanamori A, Degawa H, Yamamoto H, Machimura H, Mokubo A, Chin K, Obana M, Hishiki T, Aoyama K, Nakajima S, Umezawa S, Shimura H, Aoyama T, Sato K, Miyakawa M. Renal effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with home blood pressure monitoring. *Clin Exp Hypertens* 2019; 41(7):637-644

Kobayashi K, Toyoda M, Kimura M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Takihata M, Umezono T, Ito S, Suzuki D, Takeda H, Kanamori A, Degawa H, Yamamoto H, Machimura H, Mokubo A, Chin K, Obana M, Hishiki T, Aoyama K, Nakajima S, Umezawa S, Shimura H, Aoyama T, Sato K, Miyakawa M. Retrospective analysis of effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease. *Diab Vasc Dis Res* 2019; 16(1):103-107

Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, Hantel S, George JT, von Eynatten M, Koitka-Weber A, Wanner C. Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(10):1433-1444

Lin YH, Huang YY, Hsieh SH, Sun JH, Chen ST, Lin CH. Renal and Glucose-Lowering Effects of Empagliflozin and Dapagliflozin in Different Chronic Kidney Disease Stages. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:820

Liu AYL, Low S, Yeoh E, Lim EK, Renaud CJ, Teoh STY, Tan GFL, Chai CC, Liu B, Subramaniam T, Sum CF, Lim SC. A real-world study on SGLT2 inhibitors and diabetic kidney disease progression. *Clin Kidney J* 2022; 15(7):1403-1414

empagliflozyną zostali zaliczeni do obu porównywanych grup i stanowili, odpowiednio 13,7% i 8,9% w kohorcie wyjściowej (bez dopasowania) i w kohorcie dopasowanej. Nie wyodrębniono wyników obserwowanych u pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, którego celem było porównanie leków z grupy inhibitorów SGLT2 podzielonych na podstawie posiadania i nieposiadania wysokiej jakości dowodów naukowych efektywności klinicznej w zakresie korzyści sercowo-naczyniowych (z tzw. CVOTs; ang. Cardio Vascular Outcome Trials) w kohorcie chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 i PChN. Do grupy posiadającej dowody naukowe typu CVOTs zaliczono empagliflozynę, kanagliflozynę i dapagliflozynę, a do grupy pozbawionej dowodów naukowych z CVOTs - ipragliflozynę, tofogliflozynę i lizeogliflozynę. Pacjenci leczeni empagliflozyną stanowili 33% (90/536) w grupie chorych leczonych SGLT2i posiadających dowody naukowe CVOTs. Nie wyodrębniono wyników obserwowanych u pacjentów leczonych empagliflozyną, ani nie przeprowadzono porównania pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne mające na celu ocenę zależności pomiędzy domowym monitorowaniem ciśnienia tętniczego krwi przez pacjentów a skutecznością praktyczną inhibitorów SGLT2 u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 2 i PChN. Pacjenci leczeni empagliflozyną stanowili 30,7% (31/101) ocenianej kohorty. Nie wyodrębniono wyników obserwowanych u pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniono inhibitory SGLT2 stosowane w Japonii w populacji chorych z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN. We wspólnej kohorcie uwzględniono pacjentów leczonych ipragliflozyną, dapagliflozyną, tofogliflozyną, lizeogliflozyną, kanagliflozyną i empagliflozyną, bez względu na stosowane dawki. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg, ani nie podano ich udziału w podgrupie leczonych tym lekiem.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki analizy post-hoc z badania RCT EMPA-REG OUTCOME, przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Populacja - Badanie obserwacyjne, do którego włączano pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, leczonych inhibitorami SGLT2i. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia (ani występowanie albuminurii lub obniżonej wartości eGFR).

Interwencja - Badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę korzyści nerkowych ze stosowania inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z cukrzycową chorobą nerek. Pacjenci uwzględnieni w subkohorcie lezonej empagliflozyną mogli przyjmować ten lek w dawce dziennej 10 mg lub 25 mg, przy czym w publikacji zaznaczono, że w populacji badania rekomendowana dawka

Masajtis-Zagajewska A, Hołub T, Pęczek K, Makówka A, Nowicki M. Different Effects of Empagliflozin on Markers of Mineral-Bone Metabolism in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(12)

Miyoshi H, Kameda H, Yamashita K, Nakamura A, Kurihara Y. Protective effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with rapid renal function decline, stage G3 or G4 chronic kidney disease and type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2019; 10(6):1510-1517

Mone P, Guerra G, Lombardi A, Illario M, Pansini A, Marro A, Frullone S, Taurino A, Sorriento D, Verri V, Iaccarino G, Santulli G. Effects of SGLT2 inhibition via empagliflozin on cognitive and physical impairment in frail diabetic elders with chronic kidney disease. *Pharmacol Res* 2024; 200:107055. DOI:10.1016/j.phrs.2023.107055

Mora-Fernández C, Sánchez-Niño MD, Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Pérez-Delgado N, Valiño-Rivas L, Fernández-Fernández B, Ortiz A, Navarro-González JF. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors increase Klotho in patients with diabetic kidney disease: A clinical and experimental study. *Biomed Pharmacother* 2022; 154:113677

Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, Surapaneni A, Chauhan K, Poojary P, Saha A, Ferket B, Grams ME, Coca SG. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: A propensity-matched analysis. *Diabetes Care* 2017; 40(11):1479-1485

Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, Heerspink HJL, Nangaku M, Hirakawa Y, Sugawara Y, Nakagawa N, Tani Y, Wada J, Sugiyama H, Tsuruya K, Nakano T, Maruyama S, Wada T, Yamagata K, Narita I, Tamura K, Yanagita M, Terada Y, Shigematsu T, Sofue T, Ito T, Okada H,

empagliflozyny wynosiła 25 mg. Nie podano liczby ani odsetka pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg, ani nie wyodrębniono wyników dla tej grupy chorych. Średnia dawka dzienna empagliflozyny w podgrupie pacjentów wynosiła 17,8 mg, co wskazuje na znaczny udział pacjentów przyjmujących ten lek w dawce wyższej, niż poszukiwana.

Komparator - Badanie kliniczne, w którym oceniono wpływ 7-dniowego leczenia empagliflozyną na markery metabolizmu kostnego u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek, w porównaniu z pacjentami z niecukrzycową PChN - w związku z potencjalnie zwiększonym ryzykiem złamań w związku ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 (porównano różnice przed vs po leczeniu EMPA) ALE oceniono też wpływ na albuminurię. Dostępne też wyniki pre-post dla całej kohorty. Badanie nie obejmuje grupy kontrolnej stosującej leczenie standardowe. Okres leczenia w badaniu jest zbyt krótki do wiarygodnej oceny bezpieczeństwa lub skuteczności (7 dni).

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniano praktyczną skuteczność inhibitorów SGLT2 w populacji z cukrzycą typu 2, PChN w stadium G3-G4 i szybkim spadkiem eGFR. W badanej kohorcie uwzględniono pacjentów leczonych dowolnym inhibitorem SGLT2 wśród dostępnych w Japonii, w tym tylko jednego chorego przyjmującego empagliflozynę (1/17; 5,9%).

Rodzaj badania - List do redakcji zamieszczony w dziale "Article info", skrótowo prezentujący wyniki badania obserwacyjnego, oceniającego wpływ EMPA na funkcje poznawcze oraz fizyczne upośledzenie pacjentów >65 roku życia, z zespołem kruchości oraz rozpoznaniem cukrzycy typu 2 i PChN. Autorzy badania zaobserwowali korzystny wpływ empagliflozyny (+SoC) na funkcje poznawcze i sprawność fizyczną, w porównaniu z kontynuacją leczenia podstawowego. Badanie nie zostało jeszcze opublikowane w formie pełnotekstowej.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, oceniające wpływ leczenia SGLT2i na stężenie białka Klotho u chorych z nefropatią cukrzycową. Wyodrębniono podgrupę 15 pacjentów leczonych empagliflozyną, ale stosowana dawka empagliflozyny była wyższa od poszukiwanej (25 mg dziennie).

Interwencja - Badanie obserwacyjne, oceniające wpływ leczenia SGLT2i na ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek u chorych z cukrzycą typu 2 i współistniejącą PChN. Po wyodrębnieniu dopasowanych kohort pacjenci przyjmujący empagliflozynę stanowili 8,9% (33/372) opisanej kohorty Mount Sinai oraz 28,6% (355/1207) kohorty Geisinger. W ramach analizy wrażliwości wyodrębniono wyniki dla podgrup leczonych określonymi inhibitorami SGLT2i, w tym empagliflozyną (tylko w kohorcie Geisinger), jednak nie podano dawki empagliflozyny stosowanej u obserwowanych pacjentów, ani nie wyodrębniono pacjentów leczonych w dawce 10 mg (u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być stosowana również dawka 25 mg).

Interwencja - Badanie obserwacyjne, oceniające wpływ leczenia SGLT2i na wyniki nerkowe u pacjentów z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN, w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych. Po dopasowaniu kohort pacjenci leczeni empagliflozyną stanowili 20,3% (210/1033) grupy leczonej SGLT1. Nie

Nakashima N, Kataoka H, Ohe K, Okada M, Itano S, Nishiyama A, Kanda E, Ueki K, Kashihara N. Kidney outcomes associated with SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in real-world clinical practice: the japan chronic kidney disease database. *Diabetes Care* 2021; 44(11):2542-2551

Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Yamashita K, Kurihara Y. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal function in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12(1)

Nakhleh A, Abdul-Ghani M, Gazit S, Gross A, Livnat I, Greenbloom M, Yarden A, Khazim K, Shehadeh N, Melzer Cohen C. Real-world effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the progression of chronic kidney disease in patients without diabetes, with and without albuminuria. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(8):3058-3067. DOI:10.1111/dom.15623

Nielsen SF, Duus CL, Buus NH, Bech JN, Mose FH. Effects of Empagliflozin in Type 2 Diabetes With and Without Chronic Kidney Disease and Nondiabetic Chronic Kidney Disease: Protocol for 3 Crossover Randomized Controlled Trials (SiRENA Project). *JMIR Res Protoc* 2024; 13:e56067. DOI:10.2196/56067

Nielsen SF, Duus CL, Buus NH, Bech JN, Mose FH. Renal and systemic hemodynamic effects of empagliflozin: three randomized, double blind, placebo controlled cross-over trials. *medRxiv: the preprint server for health sciences* 2024. DOI:10.1101/2024.05.28.24308079

Perrin P, Muller C, Dimitrov Y, Chantrel F, Heitz M, Woerly A, Bazin D, Faller A-L, Krummel T, Hannedouche T. Assessment of SGLT2 inhibitors' safety and discontinuation causes in patients with advanced chronic kidney disease: insights from a real-world data analysis. *Clin Kidney J* 2024; 17(7). DOI:10.1093/ckj/sfae169

Raman RB, Kumar D, Roushan R. Comparative Study of Efficacy and Safety of Empagliflozin vs Linagliptin as Add on Therapy to Insulin in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Tertiary Care Centre of Eastern India. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2022; 77(2):139-145

Rhee JJ, Han J, Montez-Rath ME, Kim SH, Cullen MR, Stafford RS, Winkelmayr 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

wyodrębniono wyników obserwowanych u chorych przyjmujących empagliflozynę.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniano praktyczną skuteczność inhibitorów SGLT2 w populacji z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN w podgrupach według kategorii albuminurii (A1, A2, A3). Pacjenci leczeni empagliflozyną stanowili 8,7%, 4,0% i 12,5%, odpowiednio w podgrupach A1, A2 i A3. Nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne przeprowadzone w populacji obejmującej pacjentów z PChN, bez rozpoznanej cukrzycy, bez względu na obecność albuminurii, w którym oceniano wpływ terapii inhibitorami SGLT2 na tempo progresji choroby nerek. Badanie nie obejmowało grupy kontrolnej, w analizowanej kohorcie uwzględniano pacjentów stosujących lek z grupy inhibitorów SGLT2: dapagliflozynę (75,4%) lub empagliflozynę (24,6%). Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

Rodzaj badania - Publikacja przedstawia główne założenia protokołu 3 badań RCT typu cross-over oceniających wpływ empagliflozyny na wybrane parametry hemodynamiczne u pacjentów z cukrzycą typu 2 i/lub przewlekłą chorobą nerek (SiRENA Project), których wyniki nie są jeszcze dostępne w formie opublikowanego pełnotekstowego artykułu (dostępny wyłącznie nierecenzowany preprint).

Rodzaj badania - Brak opublikowanego, pełnotekstowego artykułu (dostępny wyłącznie nierecenzowany preprint).

Interwencja - Badanie obserwacyjne mające na celu długoterminową ocenę profilu bezpieczeństwa oraz przyczyn zakończenia leczenia inhibitorami SGLT2 w populacji pacjentów z PChN w zaawansowanym stadium, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie nie obejmowało grupy kontrolnej, w analizowanej kohorcie uwzględniono pacjentów stosujących inhibitory SGLT2, najczęściej dapagliflozynę (266 pacjentów) lub empagliflozynę (6 pacjentów). Nie wyodrębniono wyników dla podgrupy chorych leczonych empagliflozyną.

Komparator - Badanie kliniczne z randomizacją, w którym oceniono efektywność kliniczną empagliflozyny 10 mg u chorych z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN, jako leczenia dodanego do insulinoterapii. W grupie kontrolnej stosowano inhibitor DPP4 - linagliptynę 5 mg - jako leczenie dodane do insulinoterapii. Badanie nie obejmowało grupy kontrolnej stosującej standardowe leczenie PChN z lub bez dodanego placebo.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu oceny leczenia związku terapii inhibitorami SGLT2i, w porównaniu z inhibitorami DPP4, z wynikami sercowo-naczyniowymi u pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą PChN. W publikacji nie podano informacji o liczbie ani odsetku chorych leczonych empagliflozyną w grupie SGLT2i. Nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną.

Rotbain Curovic V, Houliand M B, Kroonen Myam, Jongs N, Zobel E H, Hansen T W, Tavenier J, Eugen-Olsen J, Laverman G D, Kooy A, Persson F, Rossing P, Heerspink H J L. Overall and inter-individual effect of four different drug classes on soluble urokinase plasminogen activator receptor in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2023

Sánchez-Briales P, Marques Vidas M, López-Sánchez P, López-Illázquez MV, Martín-Testillano L, Vedat-Ali A, Portolés J. The Uricosuric Effect of SGLT2 Inhibitors Is Maintained in the Long Term in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med* 2024; 13(5). DOI:10.3390/jcm13051360

Shorch A, Eberbach ML, Bohnert BN, Wörn M, Heister DJ, Eisinger F, Vogel E, Heyne N, Birkenfeld AL, Artunc F. SGLT2 Inhibitors Decrease Overhydration and Proteinuria in Patients with Chronic Kidney Disease: A Longitudinal Observational Study. *Kidney Blood Press Res* 2024; 49(1):124-134. DOI:10.1159/000535643

Sharma A, Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Pfarr E, Petrini M, Kraus BJ, Wannan C, Packer M, Butler J, Anker SD. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2023

Sharma K, Zhang G, Hansen J, Bjornstad P, Lee H J, Menon R, Hejazi L, Liu J J, Franzone A, Looker H C, Choi B Y, Fernandez R, Venkatchalam M A, Kugathasan L, Sridhar V S, Natarajan L, Zhang J, Sharma V, Kwan B, Waikar S, Himmelfarb J, Tuttle K, Kestenbaum B, Fuhrer T, Feldman H, de Boer I H, Tucci F C, Sedor J, Heerspink H L, Schaub J, Otto E, Hodgins J B, Kretzler M, Anderton C, Alexandrov T, Cherney D, Lim S C, Nelson R G, Gelfond J, Iyengar R. Role of endogenous adenine in kidney failure and mortality with diabetes. *medRxiv* 2023

Siddiqi TJ, Anker SD, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Böhm M, Brueckmann M, Chopra VK, Iwata T, Januzzi J, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Vedin O, Verma S, Zhang Y, Zannad F, Packer M, Butler J. Health status across major subgroups of patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2023

Sun W, Yan BP. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease: propensity score matched analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2024; 12(1). DOI:10.1136/bmjdr-2023-003544

Komparator - Analiza *post-hoc* przeprowadzona w populacji 2 randomizowanych badań w schemacie *cross-over* - ROTATE-1 i ROTATE-2, porównująca wpływ leków różnych grup na biomarker suPAR (ang. *soluble urokinase plasminogen activator receptor*) u chorych z cukrzycą typu 1 lub 2 i albuminurią (uACR 30-500 mg/g). Oceniano względem siebie terapie empagliflozyną (10 mg), telmisartanem, linagliptyną i barycetynybem; nie uwzględniono interwencji w postaci wyłącznie terapii standardowej z lub bez placebo.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniano wpływ inhibitorów SGLT2 na wydalanie z moczem kwasu moczowego i glukozy u pacjentów z PChN i cukrzycą typu 2. Badanie nie obejmowało grupy kontrolnej, w analizowanej kohorcie uwzględniono pacjentów stosujących kanagliflozynę, dapagliflozynę lub empagliflozynę. Podano, że pacjenci stosujący empagliflozynę stanowili 9,7% ocenianej kohorty. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, analizujące wpływ inhibitorów SGLT2 na czynność nerek, zawartość wody w organizmie i skład ciała, oceniane w populacji pacjentów ze stabilną PChN na podstawie wybranych parametrów laboratoryjnych. Badanie nie obejmowało grupy kontrolnej, do analizowanej kohorty włączano pacjentów stosujących leki z grupy inhibitorów SGLT2; 88% chorych stosowało dapagliflozynę w dawce 10 mg, 10% - dapagliflozynę w dawce 5 mg, 2% - empagliflozynę w dawce 20 mg dziennie, żaden pacjent nie był leczony empagliflozyną w dawce 10 mg dziennie.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy z badania RCT EMPEROR-Preserved, przeprowadzonego w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Populacja - Publikacja zawiera wyniki uzyskane w różnych kohortach pacjentów, dotyczące potencjalnego związku wskaźnika UAdCR (stosunek adeniny do kreatyniny w moczu) z wynikami istotnymi klinicznie. Prezentowane wyniki dotyczące empagliflozyny pochodziły z grupy pacjentów włączonych do jednoramiennego badania klinicznego ATRIMA (NCT01392560), do którego kwalifikowano pacjentów z cukrzycą typu 1 i wyjściową wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²; obecność PChN nie stanowiła kryterium włączenia do tego badania.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy z badania RCT EMPEROR-Preserved, przeprowadzonego w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Interwencja - Badanie obserwacyjne przeprowadzone w populacji pacjentów z PChN, w którym porównywano ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2 oraz u chorych niestosujących takiego leczenia. W grupie leczonej

Takahashi K, Nakamura A, Furusawa S, Yokozeki K, Sugawara H, Yanagisawa H, Akikawa K, Kikuchi H. Initial dip predicts renal protective effects after the administration of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. *J Clin Transl Endocrinol* 2020; 22

Triantafylidis LK, Hawley CE, Fagbote C, Li J, Genovese N, Paik JM. A Pilot Study Embedding Clinical Pharmacists Within an Interprofessional Nephrology Clinic for the Initiation and Monitoring of Empagliflozin in Diabetic Kidney Disease. *J Pharm Pract* 2021; 34(3):428-437

Tsukamoto S, Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Kanaka T, Wakui H, Sakai H, Furuki T, Chin K, Ito S, Suzuki D, Umezono T, Aoyama T, Nakajima S, Hishiki T, Hatori Y, Hayashi M, Shimura H, Minagawa F, Mokubo A, Takihata M, Sato K, Miyakawa M, Terauchi Y, Tamura K, Kanamori A. Pretreatment body mass index affects achievement of target blood pressure with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2024; 47(3):628-638. DOI:10.1038/s41440-023-01464-y

Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, Caramori ML, Cherney D, Cronin L, Heerspink HJL, Hugo C, Nangaku M, Rotter RC, Silva A, Shah SV, Sun Z, Urbach D, de Zeeuw D, Rossing P. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2024; 403(10424):379-390. DOI:10.1016/S0140-6736(23)02408-X

Tuttle KR, Levin A, Nangaku M, Kadowaki T, Agarwal R, Hauske SJ, Elsässer A, Ritter I, Steubl D, Wanner C, Wheeler DC. Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Diabetes Care* 2022; 45(6):1445-1452

inhibitorami SGLT2 uwzględniono pacjentów stosujących dapagliflozynę lub empagliflozynę, bez względu na dawkę. Nie wyodrębniono wyników dla podgrupy pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu oceny efektów nefroprotekcyjnych stosowania SGLT2i, w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, u chorych z cukrzycą typu 2 i PChN z normoalbuminurią. Pacjenci leczeni empagliflozyną stanowili 28,6% chorych uwzględnionych w grupie stosującej SGLT2i. Nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną.

Rodzaj badania - Małe badanie obserwacyjne (N = 14), bez grupy kontrolnej, nie oceniające wpływu leczenia empagliflozyną na ryzyko zdarzeń istotnych klinicznie; oceniono zmiany parametrów laboratoryjnych w krótkim (6 mies.) okresie obserwacji. Celem badania nie była ocena efektywności praktycznej empagliflozyny lecz ocena modelu opieki nad pacjentami rozpoczynającymi terapię inhibitorem SGLT2, opartej na współpracy nefrologa i farmaceuty.

Interwencja - publikacja prezentuje wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego w Japonii, w którym oceniono wpływ leczenia inhibitorami SGLT2i na ciśnienie krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN, podzielonych na grupy względem wartości wskaźnika BMI; w publikacji nie wyróżniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną.

Populacja - badanie kliniczne z randomizacją II fazy, przeprowadzone w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i selekcji dawki nowego, eksperymentalnego leku oznaczonego symbolem BI 690517, stosowanego z lub bez skojarzenia z empagliflozyną; wśród 8 grup eksperymentalnych dwie potencjalnie spełniały kryteria włączenia do analizy (grupa, w której stosowano wyłącznie placebo oraz grupa, w której stosowano empagliflozynę + placebo, bez dodania BI 690517). Jednak populacja badania nie spełniała przyjętych kryteriów włączenia: badanie przeprowadzono w populacji pacjentów z PChN, szerszej, niż poszukiwana (eGFR od 30 do <90 ml/min/1.73 m² i uACR od 200 do <5000 mg/g) i nie wyróżniono, dla wspomnianych grup EMPA i placebo, wyników w podgrupach wyróżnionych według wyjściowych wartości eGFR lub uACR (we wspomnianych podgrupach dostępne były wyłącznie różnice pomiędzy wynikami w grupach leczonych BI 690517 a grupami placebo).

Interwencja - Badanie stanowi analizę ryzyka zdarzeń niepożądanych w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach z randomizacją oceniających empagliflozynę w dawce 10 lub 25 mg dziennie względem placebo u chorych z cukrzycą, w subpopulacji chorych z PChN (zdefiniowaną jako eGFR <60 ml/min/1,73 m²). Pacjenci leczeni empagliflozyną w dawce dziennej 10 mg stanowili 50,6% (769/1519) wszystkich chorych uwzględnionych w grupie leczonej empagliflozyną. Nie podano odrębnych wyników dla podgrupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg.

Tuttle KR, Rossing P, Hauske SJ, Cronin L, Hussain J, de Zeeuw D, Heerspink HJL. Methods Article for a Study Protocol: Study Design and Baseline Characteristics for Aldosterone Synthase Inhibition in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2024; 55(2):262-272. DOI:10.1159/000534808

Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Hantel S, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Groop PH. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(11):2755-2769

Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, George JT, von Eynatten M, Hauske SJ. Consistent effects of empagliflozin on cardiovascular and kidney outcomes irrespective of diabetic kidney disease categories: Insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(12):2335-2347

Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Zinman B. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; 137(2):119-129

Weingold R, Zinman B, Mattheus M, Ofstad AP, Steubl D, Wanner C, Inzucchi SE. Shifts in KDIGO CKD risk groups with empagliflozin: Kidney-protection from SGLT2 inhibition across the spectrum of risk. *J Diabetes Complications* 2023; 37(11):108628. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2023.108628

Yu M, Zhao S, Fan X, Lv Y, Xiang L, Li R. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and abnormal serum potassium: a real-world, pharmacovigilance study. *J Cardiovasc Med* 2024; 25(8):613-622. DOI:10.2459/JCM.0000000000001646

Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021; 143(4):310-321

Zhao JZ, Weinhandl ED, Carlson AM, St Peter WL. Hypoglycemia Risk With SGLT2 Inhibitors or Glucagon-

Populacja - publikacja opisująca założenia metodyki badania RCT niespełniającego kryteriów włączenia przyjętych dla populacji. Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów z PChN, szerszej, niż poszukiwana (eGFR od 30 do <90 ml/min/1.73 m² i uACR od 200 do <5000 mg/g) i nie wyróżniono, dla wspomnianych grup EMPA i placebo, wyników w podgrupach wyróżnionych według wyjściowych wartości eGFR lub uACR (we wspomnianych podgrupach dostępne były wyłącznie różnice pomiędzy wynikami w grupach leczonych BI 690517 a grupami placebo - wyniki opisane w odrębnej publikacji, również wykluczonej na etapie selekcji pełnych tekstów).

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy z badania RCT EMPA-REG OUTCOME, przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki analizy post-hoc z badania RCT EMPA-REG OUTCOME, przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy z badania RCT EMPA-REG OUTCOME, przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy z badania RCT EMPA-REG OUTCOME, przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Populacja - Publikacja prezentująca wyniki analizy ryzyka występowania zaburzeń gospodarki potasowej podczas stosowania inhibitorów SGLT2, na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (pharmacovigilance). W analizie uwzględniono odnotowane w bazie FAERS zgłoszenia związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna, ipragliflozyna) w dowolnym spośród zarejestrowanych w USA wskazań. Analizowano zatem mieszaną populację obejmującą chorych z cukrzycą, PChN i/lub niewydolnością serca (rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania).

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy z badania RCT EMPEROR-Reduced, przeprowadzonego w populacji pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu oceny ryzyka hipoglikemii związanej ze zużyciem zasobów

Like Peptide 1 Receptor Agonists Versus Sulfonylureas Among Medicare Insured Adults With CKD in the United States. *Kidney Med* 2022; 4(8)

systemu ochrony zdrowia w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN przyjmujących lek z grupy SGLT2i lub GLP1-RA, w porównaniu z pacjentami leczonymi sulfonylomocznikiem. Pacjentów leczonych SGLT2i włączono do kohorty łącznie z pacjentami leczonymi GLP1-RA. Nie podano liczby ani odsetka pacjentów leczonych empagliflozyną ani nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną.

15.8 Publikacje uwzględnione jako dane uzupełniające dla podgrupy z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g

BI R2208

[Redacted]

Dane poufne, udostępnione przez Zleceniodawcę.

Butler 2023

Butler J, Packer M, Siddiqi TJ, Böhm M, Brueckmann M, Januzzi JL, Verma S, Gergei I, Iwata T, Wanner C, Ferreira JP, Pocock SJ, Filippatos G, Anker SD, Zannad F. Efficacy of Empagliflozin in Patients With Heart Failure Across Kidney Risk Categories. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(19):1902-1914.

15.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do analizy

15.9.1 Badanie EMPA-KIDNEY

Tabela 105. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EMPA-KIDNEY.

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; publikacje pełnotekstowe: <i>EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a, Mayne 2024b, Nangaku 2024</i> ; inne źródła: <i>EMPA-KIDNEY CTR 2022</i> ; doniesienia konferencyjne: <i>Preiss 2022, Mayne 2023</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, grupą kontrolną i podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Tak: podwójne (pacjenci, personel medyczny, centralne potwierdzenie wybranych, ocenianych zdarzeń klinicznych przez zaślepionych klinicystów)		
Skala Jadad	5/5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	241 (8 krajów w Europie, Ameryce Płn. i Azji Wsch.: Niemcy, USA, Wielka Brytania, Chiny, Malesja, Japonia, Kanada, Włochy)	Sponsor	<i>Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, United Kingdom Medical Research Council, British Heart Foundation, National Institute for Health and Care Research Biomedical Research Council, Health Data Research UK</i>
Okres obserwacji	Mediana (IQR) [lata]: 2,0 (1,5; 2,4)		
Oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> Badanie przeprowadzono w schemacie, w którym moment analizy danych, przy założonej mocy, jest zależny od liczby zaobserwowanych zdarzeń (ang. <i>event-driven</i>). Oszacowano, że wystąpienie zdarzenia I-rzędowego punktu końcowego u 1070 pacjentów zapewni 90% moc statystyczną (w teście obustronnym, przy $p = 0,05$) wykrycia redukcji ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego o 18% w grupie EMPA, w porównaniu z grupą placebo. W tym celu zaplanowano poddanie randomizacji ok. 6000 pacjentów (co zostało przeprowadzone – randomizacji poddano 6609 pacjentów). 		

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a, Mayne 2024b, Nangaku 2024*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*; doniesienia konferencyjne: *Preiss 2022, Mayne 2023*)

Analiza statystyczna

- W protokole zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy śródkresowej skuteczności, po wystąpieniu pierwszego zdarzenia schyłkowej niewydolności nerek (SNN) u 150 pacjentów. Liczby zdarzeń były monitorowane przez komitet zaślepiony względem alokacji pacjentów do grup.
- W oparciu o liczbę zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego w momencie analizy śródkresowej (n = 624), warunki rekomendacji przerwania badania z powodu wykazanej przewagi EMPA nad placebo określono jako: HR <0,778 dla I-rzędowego punktu końcowego i drugorzędowego punktu końcowego „SNN lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV)”, przy wartościach p w testach obustronnych, odpowiednio, <0,0017 i <0,05. W marcu 2022 r. niezależny komitet monitorujący poinformował o spełnieniu obu wymienionych warunków w momencie przeprowadzenia formalnej analizy śródkresowej, co doprowadziło do wczesnego przerwania badania z powodu wykazanej skuteczności EMPA, obserwację pacjentów w badaniu zakończono w dniu 05.07.2022 r.
- Analizy punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z regułą *intention-to-treat* (ITT); z wyjątkiem wybranych analiz dodatkowych/eksploracyjnych (tj. o ile nie zaznaczono inaczej).
- Hipotezy w badaniu podlegały testowaniu hierarchicznemu: w przypadku istotnego statystycznie wyniku dla I-rzędowego punktu końcowego formalnej analizie statystycznej poddawano hipotezy dotyczące kluczowych II-rzędowych punktów końcowych.
- W analizie kluczowych II-rzędowych punktów końcowych zastosowano korektę poziomu istotności statystycznej dla zredukowania ryzyka błędu przypadkowego wyniku spowodowanego wielokrotnym testowaniem. Pozostałe II-rzędowe punkty końcowe testowano bez korekty, przy nominalnym poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0,05$ (dla testów obustronnych).
- Analizy czasu-do-zdarzenia (wykonane w przypadku większości ocenianych wyników skuteczności i bezpieczeństwa) przeprowadzono w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a (analiza regresji), z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiennych określonych w algorytmie minimalizacji (wiek, płci, wywiadu cukrzycy, eGFR, uACR i regionu geograficznego); wynikiem była wartość HR z 95% CI. Wartości HR nie szacowano w przypadku niskich liczb zdarzeń (<10). Do porównania grup i szacowania 95% CI wykorzystywano test χ^2 Walda, a w przypadku małych liczb zdarzeń wykonywano test Fishera.
- W analizie ryzyka pierwszej i kolejnych hospitalizacji wykorzystano model semi-parametryczny *joint frailty*, z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiennych określonych w algorytmie minimalizacji (wiek, płci, wywiadu cukrzycy, eGFR, uACR i regionu geograficznego); wynikiem była wartość HR z 95% CI.
- W analizie wyników III-rzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych opartych na rocznej zmianie wartości eGFR zastosowano modele *shared-parameter* oraz modele mieszane dla pomiarów powtarzanych, z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wieku, płci, wywiadu cukrzycy, uACR i regionu; wynikiem była wartość MD z 95% CI.
- W analizach innych ciągłych punktów końcowych, ocenianych wyłącznie w okresie obserwacji (parametry laboratoryjne), przeprowadzono porównania średnich wartości testem t.
- W analizach wyników kategoryalnych stosowano test χ^2 , a przy niskich liczbach zdarzeń – test Fishera.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

Punkty końcowe

- Progresja choroby nerek (SNN [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwałe spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub trwałe spadek eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (zgon CV) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; określenie „trwały” (ang. *sustained*) rozumiano jako: uzyskany w dwóch kolejnych pomiarach podczas zaplanowanych wizyt w okresie obserwacji (w odstępie ≥ 30 dni) lub podczas ostatniej zaplanowanej wizyty lub ostatniej wizyty poprzedzającej zgon (lub wycofanie zgody na udział w badaniu); dializoterapię uznawano za „przewlekłą” w przypadku jej trwania przez ≥ 90 dni

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:

- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon CV – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Hospitalizacja, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń
- Zgon, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia zdarzenia

Inne drugorzędowe punkty końcowe:

- Progresja choroby nerek – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Zgon CV – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Zgon CV lub SNN – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia

Trzeciorzędowe punkty końcowe skuteczności:

- Składowe złożonego punktu końcowego progresja choroby nerek:
 - SNN [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgon z przyczyn nerkowych – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
 - SNN [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia†
 - trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia†
 - trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ (od momentu randomizacji) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Roczny spadek wartości eGFR, odrębnie dla dwóch przedziałów czasowych:
 - od wartości wyjściowej do końcowej wizyty w okresie obserwacji (*total slope*)
 - od ukończenia 2. miesiąca w leczeniu/obserwacji do końcowej wizyty w okresie obserwacji (*chronic slope*)
- SNN lub zgon, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Progresja choroby nerek lub zgon, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Zgony wg przyczyn – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE; ang. *MAJOR Cardiovascular Event*), zdefiniowane jako zgon CV, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Nowe rozpoznanie cukrzycy (zdefiniowane jako rozpoznanie kliniczne, rozpoczęcie leczenia hipoglikemizującego lub stężenie HbA1c ≥ 48 mmol/mol – wg co najmniej pojedynczego pomiaru w laboratorium centralnym) w podgrupie pacjentów wolnych od cukrzycy w momencie randomizacji; ogółem oraz odrębnie u chorych z wyjściową normoglikemią (stężenie HbA1c < 39 mmol/mol) oraz ze stanem przedcukrzycowym (stężenie HbA1c od ≥ 39 do < 48 mmol/mol) – czas do wystąpienia zdarzenia
- Dna moczanowa (zgłoszona przez pacjenta) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Analizy podgrup pierwszorzędowego punktu końcowego, względem: przebytych/współistniejących chorób (cukrzyca [podgrupy „kluczowe”], choroba CV, niewydolność serca, choroba naczyń obwodowych, rozpoznanie pierwotnej choroby nerek [etiologia]); charakterystyk pacjentów (wiek, płeć, region, ciśnienie krwi, BMI); wartości parametrów laboratoryjnych w momencie randomizacji (HbA1c, eGFR [podgrupy „kluczowe”], uACR [podgrupy „kluczowe”], NT-proBNP, hematokryt, kategoria ryzyka wg KDIGO); leków stosowanych w momencie randomizacji (inhibitor RAS, beta-bloker, lek moczopędny)

Ocena bezpieczeństwa:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE; ang. *Serious Adverse Events*) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia:
 - zakażenie dróg moczowych (ogółem i wg płci)
 - zakażenie genitalne (ogółem i wg płci)

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a, Mayne 2024b, Nangaku 2024*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*; doniesienia konferencyjne: *Preiss 2022, Mayne 2023*)

- hiperkaliemia
- ostre uszkodzenie nerek
- odwodnienie
- Zdarzenia niepożądane (AE) podlegające specjalnemu monitorowaniu (AESI; ang. *Adverse Events of Special Interest*) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia:
 - uszkodzenie wątroby (ogółem i wg przyczyn), zdefiniowane jako aktywność ALT lub AST do $\geq 5 \times$ górnej granicy normy (GGN) lub jako połączenie aktywności ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN i bilirubiny $\geq 2 \times$ GGN w tej samej próbce krwi
 - kwasica ketonowa (ogółem i wg wyjściowego statusu rozpoznania cukrzycy)
 - amputacja w obrębie kończyny dolnej (ogółem i wg poziomu amputacji)
- Inne AE związane z pytaniem badawczym – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia:
 - złamanie kości (ogółem, wg miejsca złamania, wg etiologii złamania)
 - poważna hipoglikemia (zdefiniowana jako niskie stężenie cukru we krwi, powodujące ciężkie upośledzenie poznawcze, w stopniu wymagającym zewnętrznej pomocy)
 - objawowe odwodnienie (wystąpienie objawów przypisywanych odwodnieniu, takich jak uczucie omdlenia lub omdlenie)
- Hospitalizacje, wg przyczyn skategoryzowanych wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOC; ang. *System Organ Classes*) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; hospitalizację zdefiniowano przez rodzaj zdarzenia niepożądanego, sklasyfikowanego jako ciężkie (ang. *serious*) z powodu hospitalizacji
- SAE (ogółem i odrębnie) wg kategorii MedDRA SOC
- Przerwanie leczenia w badaniu (ogółem i wg przyczyn)
- Masa ciała (średnia) [w protokole zaplanowano ocenę zmian względem wartości wyjściowych, niemniej w dostępnych źródłach przedstawiono wyniki porównania średnich wartości „końcowych” dla grup]
- Ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe i rozkurczowe; średnia) [w protokole zaplanowano ocenę zmian względem wartości wyjściowych, niemniej w dostępnych źródłach przedstawiono wyniki porównania średnich wartości „końcowych” dla grup]

Ocena parametrów laboratoryjnych:

Biochemiczna ocena skuteczności:

- Średnia wartość uACR (średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji; mocz pobrany w dniu wizyty randomizacyjnej oraz po 2 mies., po 18 mies. i na wizycie końcowej)
- Średnie stężenie HbA1c, ogółem i odrębnie w podgrupach z/bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy (średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji; krew pobrana w dniu wizyty randomizacyjnej oraz po 2 mies., po 18 mies. i na wizycie końcowej)

Biochemiczna ocena bezpieczeństwa:

- Średnie stężenie potasu (średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji)
- Wzrost aktywności ALT lub AST wg wyodrębnionych kategorii (ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN; ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN i bilirubina $\geq 2 \times$ GGN w tej samej próbce krwi; pomiar podczas każdej zaplanowanej wizyty w okresie obserwacji)
- Ocena parametrów laboratoryjnych w miejscowych laboratoriach, dokonana po 18 miesiącach obserwacji (w próbce ok. 20% randomizowanych pacjentów; ostatecznie oceny dokonano w populacji pacjentów z Wielkiej Brytanii):
 - stężenie sodu (średnia)
 - skorygowane stężenie wapnia (średnia)
 - stężenie fosforanów (średnia)

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a, Mayne 2024b, Nangaku 2024*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*; doniesienia konferencyjne: *Preiss 2022, Mayne 2023*)

- hematokryt (średnia)
- hemoglobina (średnia)

Analizy eksploracyjne (między innymi; nie podano kompletnej listy):

- Analizy w podgrupach (takich, jak predefiniowane dla I-rzędowego punktu końcowego) dla punktów końcowych:
 - progresja choroby nerek – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
 - zgon CV lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
 - roczna zmiana wartości eGFR
- Średnia wartość eGFR podczas każdej z zaplanowanych wizyt oraz 4 tyg. po wizycie końcowej (w próbkę ok. 20% randomizowanych pacjentów) [analiza nieopublikowana, dostępna w dokumencie *EMPA-KIDNEY CTR 2022*]
- Średnia uACR 4 tyg. po wizycie końcowej (w próbkę ok. 20% randomizowanych pacjentów) [analiza nieopublikowana, dostępna w dokumencie *EMPA-KIDNEY CTR 2022*]
- SAE wg podkategorii MedDRA *High Level Group Terms* [analiza nieopublikowana, dostępna w dokumencie *EMPA-KIDNEY CTR 2022*]
- Pierwszorzędowy punkt końcowy wg roku od randomizacji
- Wpływ przerwania leczenia w badaniu na średnią wartość eGFR i uACR (wyłącznie u pacjentów z Wielkiej Brytanii)
- Progresja choroby nerek lub zgon CV (ogółem oraz wyłącznie progresja choroby nerek) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, przy przyjęciu alternatywnych wartości progowych dla definicji zdarzeń składowych:
 - trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$ [analiza nieopublikowana, dostępna w dokumencie *EMPA-KIDNEY CTR 2022*]
 - trwały spadek eGFR o $\geq 57\%$ (w przybliżeniu odpowiadający podwojeniu stężenia kreatyniny) [analiza nieopublikowana, dostępna w dokumencie *EMPA-KIDNEY CTR 2022*]

Inne istotne pomiary dokonywane w ramach badania:

- Jakość życia związana ze zdrowiem, w kwestionariuszu EQ-5D-5L (ocena dokonywana była wyjściowo – na wizycie randomizacyjnej, po 18 miesiącach i na wizycie końcowej)

Dodatkowe uwagi dotyczące oceny punktów końcowych:

- Definicje zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto zgodnie z zaleceniami *Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative*.
- Czas wolny od zdarzenia w analizach typu czas-do-zdarzenia był obliczany jako czas od dnia randomizacji do dnia wystąpienia pierwszego ocenianego zdarzenia lub daty ucięcia obserwacji pacjenta, u którego nie wystąpiło oceniane zdarzenie.
- Zgodnie z protokołem wszystkie zgony, jak również zdarzenia pierwotnie zgłoszone jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zawał serca, udar, uszkodzenie wątroby, kwasica ketonowa, amputacja w obrębie kończyny dolnej oraz ostre uszkodzenie nerek podlegały potwierdzeniu (ang. *adjudication*) przez niezależną komisję. Takie potwierdzenie nie było wymagane w odniesieniu do innych zdarzeń (np. hospitalizacji) ani wyników opartych na pomiarach laboratoryjnych.
- Wszystkie zdarzenia niepożądane (AE) kodowano przy użyciu terminologii MedDRA, wersja 20.1.
- W momencie opracowywania protokołu badania profil bezpieczeństwa empagliflozyny był już dobrze poznany (na podstawie wcześniejszych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacjach pacjentów z cukrzycą typu 2), w związku z czym, i w zgodzie z regulacjami FDA, gromadzenie danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu zostało uproszczone. Nieciężkie AE podlegały rejestracji wyłącznie w sytuacjach, gdy ich wystąpienie prowadziło do przerwania leczenia lub gdy było to złamanie kości, poważna hipoglikemia, dna moczanowa, objawowe odwodnienie, AESI lub zdarzenie, które mogło doprowadzić do amputacji (w tym rozpoznanie lub leczenie choroby naczyń

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a, Mayne 2024b, Nangaku 2024*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*; doniesienia konferencyjne: *Preiss 2022, Mayne 2023*)

obwodowych, neuropatia obwodowa, owrzodzenie stopy cukrzycowej, zakażenie w obrębie kończyny dolnej lub zgorzel gazowa).

Interwencja i komparatory

Leczenie eksperymentalne (w jednej z dwóch grup, zgodnie z wynikiem randomizacji):

- **EMPA** – empagliflozyna 10 mg (1 tabletkę) doustnie raz dziennie, jako leczenie dodane to terapii standardowej
- **placebo** – jedna tabletkę powlekana, imitująca tabletkę empagliflozyny, stosowana doustnie raz dziennie, jako leczenie dodane to terapii standardowej

W obu grupach pacjenci otrzymywali zapas tabletek (empagliflozyny lub placebo) wystarczający na 7 miesięcy leczenia; w razie potrzeby kolejny zapas tabletek mógł zostać wydany w okresie obserwacji.

Leczenie standardowe (u wszystkich pacjentów włączonych do badania):

- Empagliflozynę i placebo stosowano jako leczenie dodane do terapii standardowej (SoC; ang. *Standard of Care*), którą stanowiła monoterapia lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. pojedynczym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB). Pacjenci kwalifikowani do badania musieli być leczeni ACEi lub ARB w odpowiedniej dawce; możliwe było także włączenie do badania pacjentów nietolerujących leczenia ACEi/ARB, lub u których wspomniane leczenie nie jest wskazane, pod warunkiem udokumentowania przyczyny niestosowania takiego leczenia. Pacjenci, w przypadku których konieczność rozpoczęcia leczenia inhibitorem RAS stwierdzono w trakcie rekrutacji do badania byli wykluczani, ale mieli możliwość poddania się ponownemu skriningowi w późniejszym terminie – po stabilizacji leczenia we właściwej dawce.
- W pozostałym zakresie opieka medyczna nad pacjentami uczestniczącymi w badaniu była prowadzona przez miejscowych lekarzy, których proszono o zapewnienie właściwej, zindywidualizowanej opieki. Opieka ta powinna obejmować postępowanie mające na celu zmniejszanie ryzyka progresji choroby nerek, choroby sercowo-naczyniowej oraz innych schorzeń częstych u pacjentów z PChN (takich jak zespół zaburzeń mineralnych i kostnych, niedokrwistość nerkopochodna i kwasica metaboliczna), poprzez modyfikację czynników ryzyka poddających się leczeniu, w tym kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą, kontrolę ciśnienia tętniczego krwi i leczenie dyslipidemii. Zalecano, aby opisana opieka była świadczona zgodnie z uznawanymi w danym regionie – miejscowymi, krajowymi lub międzynarodowymi wytycznymi.

Populacja

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

- | | |
|-----------------------------|--|
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktualne leczenie inhibitorem SGLT2 lub SGLT1/2 ▪ Obecność cukrzycy typu 2 i uprzednio stwierdzonej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (zawał serca, dławica piersiowa, udar lub choroba naczyń obwodowych, w tym amputacja w obrębie kończyny dolnej), przy jednoczesnej wartości eGFR > 60 ml/min/1,73 m² w momencie skriningu ▪ Leczenie ACEi i ARB stosowanymi w skojarzeniu (lub przyjmowanie inhibitora reniny w skojarzeniu z ACEi lub ARB) ▪ Przewlekła dializoterapia, funkcjonujący przeszczep nerki lub zaplanowany przeszczep nerki od żywego dawcy ▪ Wielotorbielowatość nerek ▪ Przebyta lub zaplanowana operacja bariatryczna |
|-----------------------------|--|

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a, Mayne 2024b, Nangaku 2024*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*; doniesienia konferencyjne: *Preiss 2022, Mayne 2023*)

- Kwasica ketonowa w ciągu 5 poprzedzających lat
- Objawowe niedociśnienie lub skurczowe ciśnienie krwi <90 lub >180 mmHg w momencie skriningu
- ALT lub AST >3 × GGN w momencie skriningu
- Nadwrażliwość na empagliflozynę lub inny inhibitor SGLT2
- Stosowanie jakiegokolwiek dożyłnej terapii immunosupresyjnej w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub aktualne leczenie prednizolonem w dawce >45 mg (lub równoważnikiem)
- Stosowanie jakiegokolwiek produktu eksperymentalnego w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę skriningową
- Znane problemy z przestrzeganiem harmonogramu wizyt w ośrodku lub z przestrzeganiem zaleceń dotyczących przyjmowania przepisanych leków
- Znany wywiad medyczny mogący ograniczać zdolność pacjenta do stosowania leków w badaniu w przewidzianym okresie trwania badania (np. poważna choroba dróg oddechowych; rozsiew nowotworu złośliwego w czasie ostatnich 4 lat, innego niż nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry; niedawny wywiad nadużywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych)
- Trwająca ciąża, laktacja lub zdolność do zajścia w ciążę, w przypadku niestosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji
- Cukrzyca typu 1
- Stwierdzenie podczas wizyty randomizacyjnej (≥1 z poniższych):
 - nieprzebranie zaleceń leczenia stosowanego w fazie *run-in*
 - niepodtrzymania zgody na poddanie się randomizacji i obserwacji trwającej przez ≥3 lata
 - uznania pacjenta przez badacza za nienadającego się do randomizacji (np. z uwagi na niestabilizowane leczenie inhibitorem RAS lub obecność wskazań do stosowania empagliflozyny)
 - wystąpienia kwasicy ketonowej, zawału serca, udaru, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu zakażenia dróg moczowych lub ostrej niewydolności nerek w fazie *run-in*

* po ≥1/3 pacjentów rekrutowanych do badania musiało należeć do subpopulacji z cukrzycą lub bez cukrzycy (dowolnego typu), a pacjenci z eGFR >45 ml/min/1,73 m² nie mogli stanowić więcej niż ok. 1/3 badanej próby

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć żeńska, n (%)	Rasa biała, n (%)	eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	uACR, mediana (IQR) [mg/g]	Cukrzyca, n (%)	Choroba CV, n (%)
EMPA (N = 3304)	63,9 (13,9)	1097 (33,2%)	1939 (58,7%)	37,4 (14,5)	331 (46; 1061)	1525 (46,2%)	861 (26,1%)
Placebo (N = 3305)	63,8 (13,9)	1095 (33,1%)	1920 (58,1%)	37,3 (14,4)	327 (54; 1074)	1515 (45,8%)	904 (27,4%)

Wyjściowe różnice między grupami Grupy EMPA i placebo były dobrze zrównoważone pod względem wszystkich analizowanych charakterystyk wyjściowych – demograficznych, klinicznych, jak również farmakoterapii stosowanych wyjściowo u pacjentów.

Przeływ chorych	Skrining	Faza wstępna	Randomizacja	Obserwacja kompletna [^]	Utrata z obserwacji	Analiza wyników
EMPA			3304 (100%)	3273 (99,1%)	9 (0,3%)	3304 (100%)
Placebo	8544	8184	3305 (100%)	3279 (99,2%)	9 (0,3%)	3305 (100%)
Ogółem			6609 (100%)	6552 (99,1%)*	18 (0,3%)*	6609 (100%)

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

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a, Mayne 2024b, Nangaku 2024*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*; doniesienia konferencyjne: *Preiss 2022, Mayne 2023*)

Główne wyniki

Skuteczność: EMPA vs placebo, populacja ITT (N = 3304 vs 3305):

- **I-rzędowy punkt końcowy:** Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 13,1% vs 16,9%; 6,85 vs 8,96 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82), p <0,001
- **Kluczowe II-rzędowe punkty końcowe:**
 - Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 4,0% vs 4,6%; 2,04 vs 2,37 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,84 (95% CI: 0,67; 1,07), p = 0,15
 - Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejna): 24,8 vs 29,2 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,86 (95% CI: 0,78; 0,95), p = 0,003
 - Zgon, bez względu na przyczynę: 4,5% vs 5,1%; 2,28 vs 2,58 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,08), p = 0,21
- **Inne II-rzędowe punkty końcowe:**
 - Progresja choroby nerek: 11,6% vs 15,2%; 6,09 vs 8,09 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81)
 - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 1,8% vs 2,1%; 0,91 vs 1,06 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,19)
 - Zgon CV lub schyłkowa niewydolność nerek: 4,9% vs 6,6%; 2,54 vs 3,40 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,73 (95% CI: 0,59; 0,89)
 - Schyłkowa niewydolność nerek, trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgon z przyczyn nerkowych: 4,8% vs 6,7%; HR = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85)
 - Schyłkowa niewydolność nerek: 3,3% vs 4,8%; HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,85)
 - Trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m²: 3,5% vs 5,1%; HR = 0,69 (95% CI: 0,54; 0,87)
 - Trwały spadek eGFR o ≥40%: 10,9% vs 14,3%; HR = 0,70 (95% CI: 0,61; 0,81)
 - Roczny spadek wartości eGFR – *total slope*, średnia (SE): -2,16 (0,08) vs -2,92 (0,08); MD = 0,75 (95% CI: 0,54; 0,96)
 - Roczny spadek wartości eGFR – *long-term slope*, średnia (SE): -1,37 (0,08) vs -2,75 (0,08); MD = 1,37 (95% CI: 1,16; 1,59)
 - Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon: 7,4% vs 9,0%; HR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,94)
 - Progresja choroby nerek lub zgon: 15,1% vs 18,9%; HR = 0,75 (95% CI: 0,67; 0,84)
 - Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe: 2,7% vs 3,0%; HR = 0,89 (95% CI: 0,67; 1,18)
 - Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE): 6,1% vs 6,4%; HR = 0,93 (95% CI: 0,76; 1,12)
 - Nowe rozpoznanie cukrzycy u pacjenta bez cukrzycy wyjściowo (N = 1779 vs 1790): 2,9% vs 3,4%; HR = 0,82 (95% CI: 0,56; 1,19)
 - Dna moczanowa: 8,4% vs 9,6%; HR = 0,87 (95% CI: 0,74; 1,02)

Bezpieczeństwo: EMPA vs placebo, populacja ITT (N = 3304 vs 3305):

- **Predefiniowane SAE:**
 - Ciężkie zakażenie dróg moczowych: 52 (1,6%) vs 54 (1,6%); 0,81 vs 0,84 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,94 (95% CI: 0,64; 1,37)
 - Ciężkie zakażenie genitalne: 1 (<0,1%) vs 1 (<0,1%); 0,02 vs 0,02 zdarzeń/100 p-y; HR = nd. (n <10)
 - Ciężka hiperkaliemia: 92 (2,8%) vs 109 (3,3%); 1,44 vs 1,72 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,83 (95% CI: 0,63; 1,09)
 - Ciężkie ostre uszkodzenie nerek: 107 (3,2%) vs 135 (4,1%); 1,67 vs 2,11 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,78 (95% CI: 0,60; 1,00)
 - Ciężkie odwodnienie: 30 (0,9%) vs 24 (0,7%); 0,46 vs 0,37 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,25 (95% CI: 0,73; 2,14)
- **AESI:**
 - Uszkodzenie wątroby: 13 (0,4%) vs 12 (0,4%); 0,20 vs 0,19 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,09 (95% CI: 0,50; 2,38)
 - Kwasica ketonowa: 6 (0,2%) vs 1 (<0,1%); 0,09 vs 0,02 zdarzeń/100 p-y; HR = nd. (n <10)
 - Amputacja w obrębie kończyny dolnej 28 (0,8%) vs 19 (0,6%); 0,43 vs 0,29 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,43 (95% CI: 0,80; 2,57)
- **Inne, predefiniowane AE związane z pytaniem badawczym:**
 - Złamanie kości: 133 (4,0%) vs 123 (3,7%); 2,09 vs 1,93 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,08 (95% CI: 0,84; 1,38)
 - Poważna hipoglikemia: 77 (2,3%) vs 77 (2,3%); 1,2 vs 1,21 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,00 (95% CI: 0,73; 1,37)
 - Objawowe odwodnienie 83 (2,5%) vs 76 (2,3%); 1,3 vs 1,19 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,10 (95% CI: 0,81; 1,51)
- **SAE ogółem:** 35,2% vs 37,7%; HR = 0,92 (95% CI: 0,85; 0,99)

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a, Mayne 2024b, Nangaku 2024*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*; doniesienia konferencyjne: *Preiss 2022, Mayne 2023*)

- Hospitalizacje wg przyczyn (MedDRA SOC):
 - Zaburzenia krwi i układu chłonnego: 19 (0,6%) vs 25 (0,8%); HR = 0,76 (95% CI: 0,42; 1,37)
 - Zaburzenia serca: 196 (5,9%) vs 215 (6,5%); HR = 0,90 (95% CI: 0,74; 1,09)
 - Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne: 2 (0,1%) vs 4 (0,1%); HR = nd. (n <10)
 - Zaburzenia ucha i błędnika: 7 (0,2%) vs 3 (0,1%); HR = 2,40 (95% CI: 0,61; 9,40)
 - Zaburzenia endokrynologiczne: 0 (0%) vs 2 (0,1%); HR = nd. (n <10)
 - Zaburzenia oka: 11 (0,3%) vs 8 (0,2%); HR = 1,40 (95% CI: 0,56; 3,49)
 - Zaburzenia żołądka i jelit: 76 (2,3%) vs 93 (2,8%); HR = 0,81 (95% CI: 0,60; 1,10)
 - Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: 20 (0,6%) vs 35 (1,1%); HR = 0,56 (95% CI: 0,32; 0,97)
 - Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: 25 (0,8%) vs 23 (0,7%); HR = 1,08 (95% CI: 0,61; 1,91)
 - Zaburzenia układu immunologicznego: 5 (0,2%) vs 0 (0%); HR = nd. (n <10)
 - Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 258 (7,8%) vs 269 (8,1%); HR = 0,95 (95% CI: 0,80; 1,13)
 - Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: 96 (2,9%) vs 94 (2,8%); HR = 1,01 (95% CI: 0,76; 1,35)
 - Badania diagnostyczne: 114 (3,5%) vs 133 (4%); HR = 0,85 (95% CI: 0,66; 1,09)
 - Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: 99 (3%) vs 109 (3,3%); HR = 0,89 (95% CI: 0,68; 1,17)
 - Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: 31 (0,9%) vs 38 (1,1%); HR = 0,82 (95% CI: 0,51; 1,31)
 - Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): 59 (1,8%) vs 75 (2,3%); HR = 0,78 (95% CI: 0,56; 1,10)
 - Zaburzenia układu nerwowego: 95 (2,9%) vs 103 (3,1%); HR = 0,92 (95% CI: 0,69; 1,21)
 - Ciąża, poród i okres okołoporodowy: 1 (0,0%) vs 0 (0,0%); HR = nd. (n <10)
 - Zaburzenia psychiczne: 6 (0,2%) vs 15 (0,5%); HR = 0,39 (95% CI: 0,15; 1,01)
 - Zaburzenia nerek i dróg moczowych: 151 (4,6%) vs 184 (5,6%); HR = 0,81 (95% CI: 0,65; 1,01)
 - Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: 4 (0,1%) vs 5 (0,2%); HR = nd. (n <10)
 - Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: 44 (1,3%) vs 47 (1,4%); HR = 0,93 (95% CI: 0,62; 1,40)
 - Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: 9 (0,3%) vs 13 (0,4%); HR = 0,68 (95% CI: 0,29; 1,60)
 - Uwarunkowania społeczne: 2 (0,1%) vs 0 (0,0%); HR = nd. (n <10)
 - Procedury medyczne i chirurgiczne: 237 (7,2%) vs 282 (8,5%); HR = 0,83 (95% CI: 0,70; 0,99)
 - Zaburzenia naczyniowe: 42 (1,3%) vs 55 (1,7%); HR = 0,75 (95% CI: 0,50; 1,12)
- Przerwanie leczenia w badaniu:
 - Ogółem: 16,9% vs 19,4%
 - Z powodu SAE: 1,8% vs 2,3%
 - Z powodu nieciężkiego AE: 1,8% vs 1,3%
 - Z innej przyczyny: 6,8% vs 8,1%
 - Z nieznaną przyczyną: 6,5% vs 7,7%

Uwagi

- Ramy czasowe badania: wizyty skринingowe do badania przeprowadzono w okresie od lutego 2019 r do kwietnia 2021 roku, a randomizację pacjentów do grup porównywanych w badaniu prowadzono od 15.05.2019 r. do 16.04.2021 r. W dniu 7.03.2022 r. niezależny komitet monitorujący zarekomendował wczesne przerwanie badania ze względu na wykazaną skuteczność, na podstawie wyników zaplanowanej analizy śródkresowej. W związku z tym w dniu 5.07.2022 r. ukończono obserwację pacjentów w badaniu.
- Istotne zmiany w protokole w trakcie trwania badania: W ostatniej wersji protokołu wprowadzono zmiany dotyczące kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów w immunosupresji (pierwotnie wykluczano pacjentów w immunosupresji lub leczonych prednizolonem w dawce >10 mg; w ostatecznej wersji protokołu wykluczano chorych poddawanych jakiegokolwiek dożyłnej terapii immunosupresyjnej w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub aktualnie leczonych prednizolonem w dawce >45 mg [lub równoważnikiem]) oraz pacjentów z cukrzycą typu I (kryterium wykluczające dodane w końcowej wersji protokołu). Protokół w wersji końcowej został zaimplementowany w dniu 21.05.2021 r.
- Randomizacja: randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji (ang. *minimized randomization algorithm*), zapewniającą wyjściowe zrównoważenie grup pod względem 6 następujących czynników

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, Staplin 2023, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a, Mayne 2024b, Nangaku 2024*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*; doniesienia konferencyjne: *Preiss 2022, Mayne 2023*)

rokowniczych: wieku, płci, cukrzycy, wartości eGFR, stosunku albuminy do kreatyniny i regionu; algorytm minimalizacji zawierał element stochastyczny (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1).

▪ Zaślepienie:

- Faza wstępna (*run-in*): pojedyncze zaślepienie (wyłącznie pacjenci) – wszyscy pacjenci przyjmowali tabletki powlekane placebo.
- Faza randomizowana: podwójne zaślepienie (pacjenci i personel medyczny) – pacjenci w grupie kontrolnej przyjmowali tabletki powlekane placebo, zaślepienie personelu medycznego; w obu grupach pacjenci przyjmowali doustnie jedną tabletkę dziennie, o tej samej porze dnia; zaślepiona weryfikacja zdarzeń klinicznych zgłaszanych przez miejscowych badaczy: zdarzenia oceniane w badaniu były potwierdzane centralnie, przez klinicystów nieświadomych wyniku randomizacji.

▪ Analiza wyników: skuteczność i bezpieczeństwo analizowano zgodnie z regułą ITT (uwzględniając wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z przypisanym leczeniem).

▪ Przebieg obserwacji pacjentów w badaniu: wizyty w okresie obserwacji zostały zaplanowane na 2. i 6. miesiąc po randomizacji, a następnie co 6 miesięcy, do zakończenia badania; informacje w okresie obserwacji pozyskiwano od wszystkich pacjentów, także tych chorych, którzy przegrali przyjmowanie leku – o ile pacjent nie wycofał zgody na dalszy udział w badaniu; w momencie zakończenia obserwacji w badaniu (05.07.2022 r.) mediana czasu obserwacji wynosiła 2,0 (IQR: 1,5; 2,4) lata; do tej daty 6552 (99,1%) pacjentów przeżyło i ukończyło obserwację udziałem w wizycie końcowej lub zmarło w trakcie okresu obserwacji; informacja o statusie przeżycia nie była dostępna dla 18 (0,3%) pacjentów, a 39 (0,6%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu.

▪ Źródła: wszystkie najważniejsze wyniki badania były dostępne w publikacjach pełnotekstowych, a dodatkowe informacje dotyczące metodyki badania i charakterystyki wyjściowej pacjentów – w publikacji pełnotekstowej *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022* oraz w załączonym do publikacji protokole badania i planie analizy statystycznej. Ze źródła niepublikowanego (raport końcowy z badania: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*) zaczerpnięto następujące dane uzupełniające:

[Redacted text]

Uzupełniające dane zaczerpnięto również

z dwóch doniesień konferencyjnych (*Preiss 2022 i Mayne 2023*).

▪ Inne uwagi:

- Zauważono rozbieżności pomiędzy końcową wersją protokołu badania (2.0), a końcową wersją planu analizy danych (1.2) w odniesieniu do wykazu trzeciorzędowych punktów końcowych skuteczności – w planie analizy danych zaznaczono, że odrębnie analizowane będą punkty końcowe „szyłkowa niewydolność nerek” i „trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m²”, których nie uwzględniono w wykazie III-rzędowych punktów końcowych w protokole.
- Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D została ujęta w protokole badania w harmonogramie działań, nie uwzględniono jej natomiast na liście celów badania ani ocenianych punktów końcowych, jak również nie określono metod statystycznych analizy uzyskanych wyników. Wyniki tej oceny są były dostępne wyłącznie w materiałach niepublikowanych, udostępnionych przez Zleceniodawcę (raport końcowy z badania).
- Zauważono rozbieżności pomiędzy publikacjami *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022 i Herrington 2023*, m.in. w odniesieniu do podanej wyjściowej mediany uACR w badanej próbie pacjentów; w takich sytuacjach do analizy własnej ekstrahowano wyniki z późniejszej publikacji *Herrington 2023*.
- Raportowanie niektórych punktów końcowych w publikacji *Herrington 2023* było inne niż w protokole: w analizie bezpieczeństwa zaplanowano m.in. ocenę zmian masy ciała i ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych, jednak w publikacji podano średnie wartości „końcowe” (zamiast zmian).

[Redacted text]

15.9.2 Badanie EMPA-REG RENAL

Tabela 106. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EMPA-REG RENAL.

EMPA-REG RENAL (<i>Barnett 2014</i> , NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, kontrolowane placebo		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5(R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOT-MIT	II A
Liczba ośrodków	127 ośrodków w 15 krajach w Ameryce Północnej, Azji, Europie i Afryce, w tym 7 ośrodków w Polsce	Sponsor	<i>Boehringer Ingelheim, Eli Lilly</i>
Okres obserwacji	Czas leczenia wynosił 52 tygodnie. Ostatnia wizyta <i>follow-up</i> miała miejsce 3 tygodnie po zakończeniu leczenia.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że u pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m ² wymagane jest włączenia 85 osób do każdej z grup w celu zapewnienia 83% mocy statystycznej w wykrywaniu 0,5% różnicy w stężeniu HbA1c wskazującą na różnicę w efekcie leczenia pomiędzy EMPA i placebo, przy przyjęciu następujących założeń: SD=1,1%, błąd typu I=5%. Podczas szacowania liczebności, zaplanowano dopuszczalny odsetek pacjentów wypadających z badania jako 5%.		
Analiza statystyczna	<p>W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych (test dwustronny, $\alpha=5\%$) w kolejności: empagliflozyna 25 mg vs placebo (pacjenci z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz z eGFR eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²), empagliflozyna 25 mg vs placebo (eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), empagliflozyna 10 mg vs placebo (eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), empagliflozyna 25 mg vs placebo (eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²). Formalne testowanie prowadzono w kolejnych krokach dopiero po osiągnięciu istotności w poprzedniej analizie.</p> <p>W analizie wszystkich eksploracyjnych punktów końcowych przyjęto poziom istotności równy 5% w testach dwustronnych (nie zastosowano korekty poziomu istotności).</p> <p>U pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego zastosowano model ANCOVA, w który jako efekty stałe przyjęto stadium pogorszenia czynności nerek, stosowane standardowe leczenie przeciwcukrzycowe oraz interwencję, stężenie HbA1c jako zmienną towarzyszącą.</p> <p>Całą analizowaną populację stanowili pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz dostępna była dla nich wyjściowa wartość HbA1c.</p> <p>Jako metodę imputacji brakujących danych wykorzystywano <i>last observation carried forward</i> (LOCF).</p> <p>Aby ocenić efekt metod stosowanych w przypadku brakujących danych oraz istotnych odstępstw od protokołu badania na wyniki analizy pierwotnej, przeprowadzono analizy wrażliwości, w których wykorzystano model mieszany dla powtarzanych pomiarów MMRM (analiza w całej analizowanej populacji) oraz model ANCOVA (analiza <i>per-protocol</i> – cała analizowana populacja z wyłączeniem pacjentów wykluczonych z badania z powodu istotnych odstępstw od protokołu).</p> <p>U pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² ciągłe eksploracyjne punkty końcowe analizowano w sposób podobny do pierwszorzędowego punktu końcowego. W analizie punktów końcowych dychotomicznych oraz zmian kategorycznych HbA1c wykorzystano regresję logistyczną. Zmiany stężenia HbA1c oraz wartości ciśnienia tętniczego krwi na przestrzeni czasu analizowano z wykorzystaniem modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów MMRM. W analizie punktu końcowego – liczba pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe wykorzystano regresję logistyczną, a jako zmienne towarzyszące przyjęto interwencję oraz wyjściowe stężenie HbA1c.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa wykonano w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.</p>		

EMPA-REG RENAL (Barnett 2014, NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)

Analizę punktów końcowych oceniających eGFR oraz uACR przeprowadzono z wykorzystaniem statystyk opisowych w populacji leczonej oraz w całej analizowanej populacji pacjentów, którzy ukończyli 52-tygodniowe leczenie. Zmianę uACR oraz parametrów lipidowych (do 52 tygodnia) oceniano *post-hoc* z wykorzystaniem modelu ANCOVA.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu

Eksploracyjne punkty końcowe:

- Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu
- Liczba pacjentów z HbA1c $\geq 7,0\%$ wyjściowo oraz HbA1c $< 7,0\%$ w 24 tygodniu
- Zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu
- Zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu
- Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu
- Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu
- Zmiana rozkurczowego i skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu
- Zmiana rozkurczowego i skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu
- Liczba pacjentów ze zmniejszeniem masy ciała $> 5\%$ względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu
- Liczba pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem wyjściowo (SBP ≥ 130 mm Hg lub DBP ≥ 80 mm Hg) oraz kontrolowanym ciśnieniem tętniczym w 24 tygodniu (SBP < 130 mm Hg oraz DBP < 80 mm Hg)
- Liczba pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe do 24 tygodnia
- Bezpieczeństwo (parametry życiowe, parametry laboratoryjne, zdarzenia niepożądane)

Punkty końcowe**Interwencja i komparatory**

Grupa interwencji: empagliflozyna w dawce 10 mg p.o. raz dziennie rano

Grupa kontrolna: placebo dawkowane analogicznie jak w grupie interwencji

Czas trwania leczenia: 52 tygodnie. Wizyta *follow-up* miała miejsce 3 tygodnie po zakończeniu leczenia

Leczenie towarzyszące: Pacjenci kontynuowali standardowe leczenie przeciwcukrzycowe bez zmian przez pierwsze 24 tygodnie, po tym czasie dopuszczano zmianę stosowanego leczenia, jeśli zgodnie z oceną kliniczną było to wskazane.

W przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo $> 13,3$ mmol/l pomiędzy 1 a 12 tygodniem lub $> 11,1$ mmol/l pomiędzy 12 a 24 tygodniem dopuszczano leczenie ratunkowe zgodne z lokalnymi zasadami, jeśli zostało uznane za zasadne przez badacza. Zmiany stosowanego standardowego leczenia przeciwcukrzycowego pomiędzy 24 a 52 tygodniem nie uznawano jako leczenie ratunkowe.

Populacja**Kryteria włączenia**

- Diagnoza cukrzycy typu 2
- Wiek ≥ 18 lat
- Stężenie HbA1c równe od 7,0% do 10,0% (53-86 mmol/mol)
- eGFR < 90 ml/min/1,73 m² (w okresie skriningu oraz 2-tygodniowego okresu *run-in* placebo)
- U pacjentów stosujących przeciwcukrzycowe leczenie farmakologiczne wymagano stosowania leczenia bez zmiany dawkowania (w przypadku insuliny dopuszczano zmianę o $< 10\%$ dawki stosowanej w momencie randomizacji) lub w maksymalnych tolerowanych dawkach, w ciągu ≥ 12 tygodni przed randomizacją
- BMI ≤ 45 kg/m²

Kryteria wykluczenia

- Niekontrolowana hiperglikemia zdefiniowana jako stężenie glukozy na czczo $> 13,3$ mmol/l w czasie 2-tygodniowego okresu *run-in* placebo
- Niewydolność nerek zdefiniowana jako eGFR < 15 ml/min
- Konieczność stosowania przewlekłej lub ostrej dializy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania
- Stan po transplantacji nerki
- Ostry zespół wieńcowy, udar mózgu lub TIA w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania
- Choroby wątroby
- Operacja przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 2 lat

EMPA-REG RENAL (Barnett 2014, NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)

- Choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat
- Leczenie farmakologiczne otyłości w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem lub interwencje powodujące niestabilność masy ciała w czasie skринingu

Charakterystyka populacji	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	HbA1c, średnia (SD) [%]	eGFR, średnia (SD), [ml/min/1,73 m ²] ¹	Leczenie przeciwcukrzycowe, n (%)				
					Metformina w monoterapii	Insulina w monoterapii	Metformina + pochodne sulfonilomocznika	Metformina + insulina	Inne leczenie
Empagliflozyna 10 mg, N = 98	60 (61,2%)	63,2 (8,5)	8,02 (0,80)	70,8 (10,3)	13 (13,3%)	12 (12,2%)	25 (25,5%)	23 (23,5%)	25 (25,5%)
Placebo, N = 95	56 (58,9%)	62,6 (8,1)	8,09 (0,80)	71,8 (10,2)	16 (16,8%)	11 (11,6%)	20 (21,1%)	14 (14,7%)	34 (35,8%)

¹ wg wzoru MDRD.

Wyjściowe różnice między grupami

Ogółem charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane pomiędzy grupami.

Przeptyw chorych	Skринing	Randomizacja	Otrzymał leczenie	Przedwczesne zakończenia leczenia						Ukończenie leczenia	Analiza skuteczności
				AEs	Odstępstwo od protokołu	Lost to follow-up	Odmowa pacjenta	Inne	Ogółem		
Empagliflozyna 10 mg		98 (100,0%)	98 (100,0%)	4 (4,1%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	4 (4,1%)	1 (1,0%)	10 (10,2%)	88 (89,8%)	98 (100,0%)
Placebo	1317 [^]	97 (100,0%)	95 (97,9%)	5 (5,2%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)	8 (8,2%)	87 (89,7%)	95 (97,9%)
Ogółem		195 (100%)	193 (99,0%)	9 (4,6%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	6 (3,1%)	1 (0,5%)	18 (9,2%)	175 (89,7%)	193 (99,0%)

[^] skринingiem objęto pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² randomizowanych do grup empagliflozynę 10 mg vs placebo przedstawionych powyżej, pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m², którzy w wyniku randomizacji trafili do grupy otrzymującej empagliflozynę 25 mg oraz pacjentów z eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² oraz z eGFR od ≥ 15 do < 30 ml/min/1,73 m² randomizowanych do grup empagliflozyna 25 mg vs placebo.

Wyniki

Analiza skuteczności

Ciągłe punkty końcowe

Parametr	EMPA, N = 98, średnia skorygowana (95% CI)	placebo, N = 95, średnia skorygowana (95% CI)	EMPA vs placebo, średnia skorygowana (95% CI)	Istotność statystyczna
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [%]	-0,46 (-0,60; -0,32)	0,06 (-0,08; 0,20)	-0,52 (-0,72; -0,32)	p < 0,0001
Eksploacyjne punkty końcowe				
Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [%]	-0,57 (-0,73; -0,41)	0,06 (-0,10; 0,22)	-0,60 (-0,76; -0,44)	p < 0,0001

EMPA-REG RENAL (<i>Barnett 2014</i> , NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)				
Zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [mmol/l]	-0,77 (-1,14; -0,40)	0,31 (-0,06; 0,68)	-1,09 (-1,62; -0,55)	p < 0,0001
Zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [mmol/l]	-1,15 (-1,70; -0,60)	0,41 (0,02; 0,80)	-1,56 (-2,10; -1,02)	p < 0,0001
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [kg]	-1,76 (-2,21; -1,31)	-0,33 (-0,80; 0,14)	-1,43 (-2,09; -0,77)	p < 0,0001
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [kg]	-2,00 (-2,63; -1,37)	-0,44 (-1,07; 0,19)	-1,56 (-2,45; -0,67)	p = 0,0006
Zmiana SBP względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [mmHg]	-2,9 (-5,2; 0,6)	0,7 (-1,7; 3,0)	-3,6 (-6,9; -0,3)	p = 0,0333
Zmiana SBP względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [mmHg]	-1,7 (-4,3; 0,91)	1,6 (-1,0; 4,2)	-3,3 (-7,0; 0,3)	p = 0,0745
Zmiana DBP względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [mmHg]	-1,4 (-2,6; -0,2)	1,1 (-0,2; 2,3)	-2,5 (-4,3; -0,7)	p = 0,0056
Zmiana SBP względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [mmHg]	-1,2 (-2,6; 0,2)	1,5 (0,1; 2,9)	-2,7 (-4,6; -0,8)	p = 0,0062

Dychotomiczne punkty końcowe

Parametr	EMPA, n/N (%) [^]	placebo, n/N (%) [^]
Eksploracyjne punkty końcowe		
Liczba pacjentów z HbA1c \geq 7,0% wyjściowo oraz HbA1c <7,0% w 24 tygodniu	16/94 (17,0%)	6/89 (6,7%)
Liczba pacjentów ze zmniejszeniem masy ciała >5% względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [kg]	11/98 (11,2%)	2/95 (2,1%)
Liczba pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem wyjściowo (SBP \geq 130 mm Hg lub DBP \geq 80 mm Hg) oraz kontrolowanym ciśnieniem w 24 tygodniu (SBP <130 mm Hg oraz DBP <80 mm Hg)	14/74 (18,9%)	11/63 (17,5%)
Liczba pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe do 24 tygodnia	2/98 (2,0%)	18/95 (18,9%)

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane

	EMPA, N = 98, n (%)	placebo, N = 95, n (%)
Ogólne kategoria zdarzeń niepożądanych		
AEs ogółem	86 (87,8%)	83 (87,4%)
AEs związane z leczeniem	37 (37,8%)	31 (32,6%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	4 (4,1%)	5 (5,3%)
Poważne (<i>severe</i>) AEs	6 (6,1%)	15 (15,8%)

EMPA-REG RENAL (<i>Barnett 2014</i> , NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)		
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	6 (6,1%)	11 (11,6%)
Zgony	0 (0,0%)	0 (0,0%)
AESI		
Hipoglikemia ¹	26 (26,5%)	23 (24,2%)
– Hipoglikemia wymagająca zewnętrznej pomocy	1 (1,0%)	0 (0,0%)
Zakażenia dróg moczowych ²	14 (14,3%)	15 (15,8%)
Zakażenia narządów płciowych ³	7 (7,1%)	6 (6,3%)
Hipowolemia ⁴	1 (1,0%)	1 (1,1%)
Złamania kości	2 (2,0%)	3 (3,2%)
AEs występujące najczęściej w grupie EMPA		
Hipoglikemia ⁵	27 (27,6%)	25 (26,3%)
Zakażenie dróg moczowych ⁶	14 (14,3%)	14 (14,7%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (14,3%)	7 (7,4%)
1 potwierdzone zdarzenia, ze stężeniem glukozy $\leq 3,9$ mmol/l lub zdarzenia wymagające zewnętrznej pomocy;		
2 oznacza zdarzenia niepożądane zgodne z terminem: zakażenia dróg moczowych, obejmuje 67 preferowanych terminów wg MedDRA 15.1;		
3 oznacza zdarzenia niepożądane zgodne z terminem: zakażenia narządów płciowych, obejmuje 87 preferowanych terminów wg MedDRA 15.1;		
4 oznacza zdarzenia niepożądane zgodne z terminem: hipowolemia, obejmuje 8 preferowanych terminów wg MedDRA 15.1;		
5 oznacza zdarzenia, dla których preferowanym terminem wg MedDRA 15.1 jest hipoglikemia;		
6 oznacza zdarzenia, dla których preferowanym terminem wg MedDRA 15.1 jest zakażenie dróg moczowych		
Parametry laboratoryjne		
Parametr	EMPA, N = 98, średnia (SD)	placebo, N = 95, średnia (SD)
Hematokryt [%]	2,1 (4,0)	-1,8 (3,0)
Stężenie kwasu moczowego [$\mu\text{mol/l}$]	-31 (90)	-4 (80)
Stężenie kreatyniny w osoczu [$\mu\text{mol/l}$] ¹	2,58 (1,22)	0,95 (1,04)
eGFR [ml/min/1,73 m^2] ¹	-2,04 (9,9)	-0,71 (9,7)
Stężenie sodu [mmol/l] ²	1 (2)	0 (2)
Stężenie potasu [mmol/l] ²	-0,1 (0,3)	0,0 (0,3)
Stężenie wapnia [mmol/l] ²	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)
Stężenie magnezu [mmol/l] ²	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)
Stężenie fosforanów [mmol/l] ²	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)
Cholesterol całkowity [mmol/l] ^{1,3}	0,10 (0,08)	0,11 (0,08)
Cholesterol HDL [mmol/l] ^{1,3}	0,00 (0,02)	-0,05 (0,02)
Cholesterol LDL [mmol/l] ^{1,3}	0,10 (0,07)	0,08 (0,07)
Triglicerydy [mmol/l] ^{1,3}	-0,03 (0,10)	0,29 (0,10)
1 różnica pomiędzy wartością wyjściową i w 52 tygodniu badania;		
2 normalizacja wartości do zakresu referencyjnego;		
3 przedstawione dane to skorygowana średnia (SE).		

EMPA-REG RENAL (Barnett 2014, NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)**Uwagi**

- Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z wykorzystaniem IWRS, czynniki stratyfikacji: stopień pogorszenia czynności nerek (stadium choroby nerek definiowane na podstawie wartości eGFR: 2 [eGFR ≥ 60 do < 90] vs 3 [eGFR ≥ 30 do < 60] vs 4 [eGFR ≥ 15 do < 30]), stężenie HbA1c ($< 8,5\%$ vs $\geq 8,5\%$), stosowane leczenie przeciwcukrzycowe (insulina w monoterapii vs leczenie skojarzone z insuliną, pochodnymi sulfonilomocznika lub glinidami vs każde inne leczenie). Pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² randomizowano do grup empagliflozyna 10 mg vs empagliflozyna 25 mg vs placebo (1:1:1), pacjentów z eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²: empagliflozyna 25 mg vs placebo (1:1), pacjentów z eGFR od ≥ 15 do < 30 ml/min/1,73 m²: empagliflozyna 25 mg vs placebo (1:1).
- W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, osoby analizujące dane). Dostęp do kodu randomizacyjnego ograniczono do osób nie biorących bezpośrednio udziału w badaniu, odpowiedzialnych za stronę techniczną oraz nadzór nad procesem randomizacji.
- Czas leczenia wynosił 52 tygodnie. Ostatnia wizyta *follow-up* miała miejsce 3 tygodnie po zakończeniu leczenia.
- W badaniu do ocenianych interwencji należały dwie dawki empagliflozyny: 10 mg oraz 25 mg stosowane raz dziennie p.o. Powyżej zaprezentowano dane jedynie dla interwencji ocenianej w analizie – empagliflozyny 10 mg.

15.10 Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration (RoB2)* – dane szczegółowe

15.10.1 Badanie EMPA-KIDNEY

Tabela 107. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EMPA-KIDNEY
Oceniane porównanie		EMPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo naczyniowych
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT

2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych i centralnych pomiarach kreatyniny. W protokole badania zawarto precyzyjne definicje zdarzeń składających się na oceniany, złożony punkt końcowy.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz, raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy. Ponadto wszystkie zgony podlegały weryfikacji niezależnej komisji, która również była zaślepienie.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń zdefiniowanego, złożonego punktu końcowego, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 108. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; progresja choroby nerek.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EMPA-KIDNEY
Oceniane porównanie		EMPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		Progresja choroby nerek
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych i centralnych pomiarach kreatyniny. W protokole badania zawarto precyzyjne definicje zdarzeń składających się na oceniany, złożony punkt końcowy.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz, raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń zdefiniowanego, złożonego punktu końcowego, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 109. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; schyłkowa niewydolność nerek.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EMPA-KIDNEY
Oceniane porównanie		EMPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		Schyłkowa niewydolność nerek
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,85)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT

Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych (dializoterapia, przeszczep nerki).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz,

		raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń zdefiniowanego, złożonego punktu końcowego, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 110. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; zgon, bez względu na przyczynę.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EMPA-KIDNEY
Oceniane porównanie		EMPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		Zgon, bez względu na przyczynę
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,08)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak

Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych (zgon).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz, raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy. Ponadto wszystkie zgony podlegały weryfikacji niezależnej komisji, która również była zaślepiena.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości	Nie	Analizowano czas do wystąpienia zdarzenia, zgodnie z założeniami protokołu.

spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.

Ogółem

Niskie

Tabela 111. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EMPA-KIDNEY	
Oceniane porównanie	EMPA vs placebo	
Oceniany punkt końcowy	Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 0,86 (95% CI: 0,78; 0,95)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych (hospitalizacjach).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz, raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń hospitalizacji, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 112. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; bezpieczeństwo.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EMPA-KIDNEY	
Oceniane porównanie	EMPA vs placebo	
Oceniany punkt końcowy	Bezpieczeństwo (wybrane SAE, AESI i inne AE predefiniowane w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa i SAE ogółem), raport końcowy z badania (niepublikowany)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zakażenie dróg moczowych - HR = 0,94 (95% CI: 0,64; 1,37); • ciężkie zakażenie genitalne - HR = nd. (n <10); • ciężka hiperkaliemia - HR = 0,83 (95% CI: 0,63; 1,09); • ciężkie ostre uszkodzenie nerek - HR = 0,78 (95% CI: 0,60; 1,00); • ciężkie odwodnienie - HR = 1,25 (95% CI: 0,73; 2,14); • uszkodzenie wątroby - HR = 1,09 (95% CI: 0,50; 2,38); • kwasica ketonowa - HR = nd. (n <10); • amputacja w obrębie kończyny dolnej - HR = 1,43 (95% CI: 0,80; 2,57); • złamanie kości - HR = 1,08 (95% CI: 0,84; 1,38); • poważna hipoglikemia - HR = 1,00 (95% CI: 0,73; 1,37); • objawowe odwodnienie - HR = 1,10 (95% CI: 0,81; 1,51); • SAE ogółem - HR = 0,92 (95% CI: 0,85; 0,99) 	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Wszystkie zdarzenia niepożądane kodowano przy użyciu terminologii MedDRA, wersja 20.1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz, raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Zgodnie z założeniami protokołu i planu analizy statystycznej analizowano czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, a wartości HR nie szacowano w przypadku wystąpienia <10 zdarzeń.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

15.10.2 Badanie EMPA-REG RENAL

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EMPA-REG RENAL	
Oceniane porównanie	EMPA vs placebo	
Oceniany punkt końcowy	1. Zmiana stężenia HbA1c 2. Zmiana eGFR 3. Zmiana uACR 4. Bezpieczeństwo (częstość występowania AEs)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa; czynniki stratyfikacji: stadium przewlekłej choroby nerek oceniane na podstawie eGFR (eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m ² vs eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m ² vs eGFR od ≥ 15 do < 30 ml/min/1,73 m ²), stężenie HbA1c ($< 8,5\%$ vs $\geq 8,5\%$), stosowane leczenie przeciwcukrzycowe (insulina w monoterapii vs leczenie skojarzone z insuliną, pochodnymi sulfonilomocznika lub glinidami vs każde inne leczenie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Wykorzystano interaktywny system internetowy (IWRS). Alokacja pozostawała utajona przez cały okres leczenia, dotyczyło to pacjentów, badaczy oraz osób analizujących dane.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, które dotyczyło także pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, które dotyczyło także badaczy, personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Mała ilość pacjentów została utracona z obserwacji (lost to follow-up) - 1 pacjent w grupie placebo (dla pozostałych grup, nieuwzględnionych w analizie, dodatkowo 5 pacjentów utracono z obserwacji). W analizie punktów końcowych nie uwzględniono 2 pacjentów randomizowanych do grupy placebo, którzy nie otrzymali leczenia (dla pozostałych grup - dodatkowo 1 pacjent nie otrzymał leczenia przypisanego podczas randomizacji i nie został uwzględniony w analizie).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	<p>1. Oceniany punkt końcowy jest obiektywny, polega na pomiarze stężenia hemoglobiny glikowanej w próbce krwi.</p> <p>2. Oceniany punkt końcowy, czyli oszacowanie przesączania kłębuszkowego przeprowadzono z wykorzystaniem uznanego, powszechnie stosowanego wzoru - MDRD, który opiera się na obiektywnych parametrach, w tym pomiarze stężenia kreatyniny w surowicy, wieku i płci.</p> <p>3. Oceniany punkt końcowy jest obiektywnym, opiera się na pomiarze parametrów laboratoryjnych - stężenia kreatyniny i albuminy w próbce moczu.</p> <p>4. Oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem terminologii MedDRA, wersja 15.1.</p>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	<p>1. Zaślepienie dotyczyło pacjentów, badaczy oraz osób analizujących dane. Dodatkowo oceniany punkt końcowy jest obiektywnym parametrem laboratoryjnym.</p> <p>2. Zaślepienie dotyczyło pacjentów, badaczy oraz osób analizujących dane.</p> <p>3. Zaślepienie dotyczyło pacjentów, badaczy oraz osób analizujących dane. Dodatkowo oceniany punkt końcowy jest obiektywny.</p> <p>4. Zaślepienie dotyczyło pacjentów, badaczy oraz osób analizujących dane, w związku z czym w momencie wystąpienia zdarzenia niepożądanego i jego oceny pacjent oraz badacz nie mieli świadomości leczenia, jakie otrzymywał chory.</p>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy analizowano zgodnie z ustalonym wcześniej protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano punkt końcowy zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Przedstawiona analiza punktu końcowego jest zgodna z założeniami protokołu.
Ogółem		
Niskie		

15.11 Skale wykorzystane w badaniach włączonych do analizy

15.11.1 Skala EQ-VAS (*EuroQol – Visual Analogue Scale*)

W badaniu EMPA-KIDNEY do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem zastosowano kwestionariusz EQ-5D-5L (*EuroQol 5-Dimension 5-Level*), składające się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS; ang. *Visual Analogue Scale* [EQ-VAS]). Poszukiwane wyniki dla grup EMPA i placebo (w postaci średnich zmian w kolejnych okresach obserwacji, względem wartości wyjściowych) pochodziły wyłącznie z oceny w skali EQ-VAS.

Przy użyciu skali VAS chorzy określają swój stan zdrowia na graficznej skali, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy stan zdrowia możliwy do wyobrażenia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana także w ocenach ekonomicznych, jako waga użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Wyższy wynik (końcowy) oznacza lepszą jakość życia (*Brooks 1996*).

Wkład autorów w opracowanie analizy klinicznej

Autorzy	Udział w opracowaniu analizy klinicznej
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, konsensus, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu, kontakt ze Zleceniodawcą
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badania EMPA-KIDNEY, opis danych uzupełniających z [REDAKCYJA] i programu klinicznego EMPEROR, wyniki, ograniczenia, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	opis wyszukiwania badań wtórnych, opis badań wtórnych, opis badania EMPA-REG RENAL, badania w toku, bezpieczeństwo wg ChPL, bezpieczeństwo na podst. danych z baz urzędów rejestracji leków i baz <i>pharmacovigilance</i> , wyniki, ograniczenia, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu, kontakt ze Zleceniodawcą

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	30
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	30
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	31
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	31
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	39
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie empagliflozyny w dawce 10 mg dziennie w leczeniu chorych z PChN.....	42
Tabela 7. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych: podstawowa charakterystyka badań z randomizacją włączonych do porównania EMPA vs placebo w populacji z PChN.....	46
Tabela 8. Publikacje prezentujące wyniki badania EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.....	50
Tabela 9. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie; EMPA vs placebo.....	52
Tabela 10. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie; EMPA vs placebo.....	53
Tabela 11. Randomizacja, zaślepienie i kompletność obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (skala Jadad); EMPA vs placebo.....	54
Tabela 12. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu z randomizacją EMPA-KIDNEY narzędziem RoB2; EMPA vs placebo.....	54
Tabela 13. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów zastosowane w rekrutacji do badania EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.....	57
Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.....	59
Tabela 15. Wiarygodność zewnętrzna badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie – ocena zgodności kluczowych kryteriów włączenia do badania EMPA-KIDNEY z wnioskowanymi kryteriami refundacji; EMPA vs placebo.....	62
Tabela 16. Przebieg badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie, z uwzględnieniem stosowanych interwencji (badanie EMPA-KIDNEY); EMPA vs placebo.....	66
Tabela 17. Czas [REDACTED] i obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (badanie EMPA-KIDNEY); EMPA vs placebo.....	67
Tabela 18. Punkty końcowe skuteczności ekstrahowane do analizy własnej z badania EMPA-KIDNEY.....	68

Tabela 19. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	72
Tabela 20. [REDACTED]	73
Tabela 21. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, Staplin 2023, Nangaku 2024, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	73
Tabela 22. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w pozostałych podgrupach; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024, Mayne 2024a</i>).	76
Tabela 23. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022, Preiss 2022</i>).	85
Tabela 24. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	86
Tabela 25. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF) – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022, Preiss 2022</i>).	87
Tabela 26. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	88
Tabela 27. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, Mayne 2024a, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	89
Tabela 28. Czas do pierwszej hospitalizacji – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	90
Tabela 29. Zgon, bez względu na przyczynę – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	90
Tabela 30. Zgon, bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	91
Tabela 31. Zgony według przyczyn – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	92
Tabela 32. Progresja choroby nerek – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022, EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024</i>).	94
Tabela 33. Progresja choroby nerek – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	95

Tabela 83. [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	171
Tabela 84. [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	172
Tabela 85. Wyściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna podgrupy pacjentów z programu klinicznego EMPEROR z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m ² i uACR < 30 mg/g); EMPA vs placebo.....	177
Tabela 86. Wyniki oceny zdarzeń istotnych klinicznie (dychotomiczne punkty końcowe) – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m ² i uACR < 30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (<i>Butler 2023</i>).	178
Tabela 87. Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok] – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m ² i uACR < 30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (<i>Butler 2023</i>).	180
Tabela 88. Wyniki oceny bezpieczeństwa – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m ² i uACR < 30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (<i>Butler 2023</i>).	181
Tabela 89. Wykaz działań niepożądanych (MedDRA) obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli (<i>ChPL Jardiance 2024</i>).	185
Tabela 90. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Jardiance.	191
Tabela 91. Badania w toku oceniające empagliflozynę w dawce 10 mg w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN.	196
Tabela 92. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	230
Tabela 93. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	232
Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	232
Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	233
Tabela 96. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	234
Tabela 97. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	234

Tabela 98. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	234
Tabela 99. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	235
Tabela 100. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	237
Tabela 101. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	242
Tabela 102. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	242
Tabela 103. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	242
Tabela 104. Pełna ocena opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej w skali AMSTAR 2.	252
Tabela 105. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EMPA-KIDNEY.	265
Tabela 106. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EMPA-REG RENAL.....	275
Tabela 107. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy).	281
Tabela 108. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; progresja choroby nerek.	283
Tabela 109. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; schyłkowa niewydolność nerek.	284
Tabela 110. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; zgon, bez względu na przyczynę.	286
Tabela 111. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne).....	288
Tabela 112. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; bezpieczeństwo.	290

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	45
Wykres 2. Podsumowanie wyników oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu EMPA-KIDNEY narzędziem RoB2; EMPA vs placebo.	55
Wykres 3. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.....	75
Wykres 4. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wcześniejszych/współistniejących chorób i kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.....	80
Wykres 5. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych charakterystyk demograficznych; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.	81
Wykres 6. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości parametrów klinicznych i laboratoryjnych; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.....	82
Wykres 7. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wskaźników kruchości i wielochorobowości; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.	83
Wykres 8. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowo stosowanych leków; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.	84
Wykres 9. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	87
Wykres 10. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.	89
Wykres 11. Zgon, bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	92
Wykres 12. Progresja choroby nerek – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	96
Wykres 13. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	98
Wykres 14. Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	101

Wykres 31. Wyniki oceny bezpieczeństwa – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR..... 183

Piśmiennictwo

- Adamczak 2023** Adamczak M. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostępne online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 21.07.2023 r.
- AKL Jardiance 2017** Analiza kliniczna do zlecenia 29/2017. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Kraków 2017. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4885-029-2017-zlc>
Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.
- AKL Jardiance 2021** Analiza kliniczna do zlecenia 160/2021. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Kraków 2021. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7574-160-2021-zlc>
Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.
- AKL Jardiance 2022** Analiza kliniczna do zlecenia 146/2022. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Wersja 1.0. Kraków 2022. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7970-146-2022-zlc>
Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.
- Ameri 2022** Ameri P, De Marzo V, Zoccai GB, Tricarico L, Correale M, Brunetti ND, Canepa M, De Ferrari GM, Castagno D, Porto I. Efficacy of new medical therapies in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and chronic kidney disease already receiving neurohormonal inhibitors: a network meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8(8):768-776
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- AOTMiT ZLC 146/2022** Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509 we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory). Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7970-146-2022-zlc>
Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.
- AOTMiT ZLC 160/2021** Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Jardiance, empagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN:05909991138509 we wskazaniu wynikającym ze

złożonego wniosku refundacyjnego (przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA). Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7574-160-2021-zlc>

Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.

**AOTMiT ZLC
181/2021**

Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30, tabl. (30 x 1), kod GTIN: 05909990975884, we wskazaniu „dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR 60 ml/min/1,73m², albuminurią \geq 200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc>

Data ostatniego dostępu: 02.08.2023 r.

**AOTMiT ZLC
19/2023**

Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30 x 1), GTIN: 05909990975884; Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., GTIN: 05909990975860 we wskazaniu „dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR $<$ 60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>

Data ostatniego dostępu: 02.08.2023 r.

**AOTMiT ZLC
29/2017**

Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Jardiance, empagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4885-029-2017-zlc>

Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.

**APD Jardiance
2024**

Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od \geq 20 ml/min/1,73 m² do $<$ 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie \geq 45 ml/min/1,73 m² do $<$ 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Kraków 2024. Materiały niepublikowane, przedłożone w załączeniu do przedmiotowego wniosku o refundację.

Barnett 2014

Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5):369-384.

- Berezin 2024** Berezin AE, Berezina TA. Plausible prediction of renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney diseases. *J Int Med Res* 2024; 52(2). DOI:10.1177/03000605241227659
- BI R2208** Raport statystyczny z analizy *post-hoc* w podgrupie pacjentów z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g w populacji badania EMPA-REG OUT-COME, z dnia 17.07.2023 r. Dane poufne, udostępnione przez Zleceniodawcę.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Butler 2023** Butler J, Packer M, Siddiqi TJ, Böhm M, Brueckmann M, Januzzi JL, Verma S, Gergei I, Iwata T, Wanner C, Ferreira JP, Pocock SJ, Filippatos G, Anker SD, Zannad F. Efficacy of Empagliflozin in Patients With Heart Failure Across Kidney Risk Categories. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(19):1902-1914.
- Chen 2023** Chen X, Wang J, Lin Y, Yao K, Xie Y, Zhou T. Cardiovascular outcomes and safety of SGLT2 inhibitors in chronic kidney disease patients. *Front Endocrinol* 2023; 14. DOI:10.3389/fendo.2023.1236404
- ChPL Forxiga 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga z dnia 12.08.2024 r. EMEA/H/C/IG1693. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-registry/html/h795.htm>
Data ostatniego dostępu: 10.09.2024 r.
- ChPL Jardiance 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance – empagliflozyna z dnia 29 lipca.2024 r. – EMEA/H/C/002677/N/0087, zamieszczona na stronie internetowej EMA 13 sierpnia 2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
Data ostatniego dostępu: 22 sierpnia 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.
- EMA 2024** European Medicines Agency. Jardiance (empagliflozin). Dostęp on-line: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022** Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(7):1317-1329
- EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2024** Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12(1):51-60. DOI:10.1016/S2213-8587(23)00322-4
- EMPA-KIDNEY CTR 2022** A multicentre international randomized parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAGliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease. Clinical Trial Report. Date of report: 28 October 2022. Document number: c37800399-01. Dane poufne, udostępnione przez Zleceniodawcę.
- EudraVigilance 2024** EudraVigilance. European database of suspected adverse drug reaction reports. Dostęp on-line: <https://www.adrreports.eu/en/index.html>
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- FDA 2015a** 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: 21 sierpnia 2024 r.
- FDA 2015b** 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))
- 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: 21 sierpnia 2024 r.
- FDA 2015c** 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: 21 sierpnia 2024 r.
- FDA 2016** 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: 21 sierpnia 2024 r.
- FDA 2017a** 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: 21 sierpnia 2024 r.
- FDA 2017b** 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: 21 sierpnia 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: 21 sierpnia 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: 21 sierpnia 2024 r.
- 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: 21 sierpnia 2024 r.
- FDA 2022a** 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-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>
- Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- FDA 2022b** 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: 21 sierpnia 2024 r.
- FDA 2023a** 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: 21 sierpnia 2024 r.
- FDA 2023b** 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: 21 sierpnia 2024 r.
- FDA 2023c** Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC).
- Dostęp on-line: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=323>
- Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 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: 21 sierpnia 2024 r.
- Garcia Sanchez 2022** Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sörstadius E, James G, Nolan S, Wittbrodt ET, Abdul Sultan A, Stefansson BV, Jackson D, Abrams KR. Treatments for Chronic

- Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther* 2022; 39(1):193-220
- Ghosal 2023** Ghosal S, Ghosal S, Ghosal A. The Renal Composite Benefit of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors Should Ideally Be Assessed Based on a Standardised Definition: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Clin Med* 2023; 12(20). DOI:10.3390/jcm12206462
- Hasan 2024** Hasan I, Rashid T, Jaikaransingh V, Heilig C, Abdel-Rahman EM, Awad AS. SGLT2 inhibitors: Beyond glycemic control. *J Clin Transl Endocrinol* 2024; 35. DOI:10.1016/j.jcte.2024.100335
- Herrington 2023** Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117-127
- Hicks 2015** American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 28;66(4):403-69. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.018. Epub 2014 Dec 29. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 25;66(8):982.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Hryszko 2023** Hryszko T. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostępne online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 21.07.2023 r.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kani 2024** 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
- KDIGO 2012** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1-150. Dostęp on-line pod adresem: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- Krajewska 2023** Krajewska M. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostępne online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 21.07.2023 r.
- Levey 2020** Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt KU,

- Levin A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):84-104.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Lin 2022** Lin J, Wang S, Wen T, Zhang X. Renal protective effect and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review. *Int Urol Nephrol* 2022; 54(9):2305-2316
- Lo 2018** Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, Cass A, Hawley CM, Pilmore H, Badve SV, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 (9)
- Madonna 2024** Madonna R, Biondi F, Alberti M, Ghelardoni S, Mattii L, D'Alleva A. Cardiovascular outcomes and molecular targets for the cardiac effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A systematic review. *Biomed Pharmacother* 2024; 175. DOI:10.1016/j.biopha.2024.116650
- Mayne 2024a** Mayne KJ, Sardell RJ, Staplin N, Judge PK, Zhu D, Sammons E, Cherney DZ, Cheung AK, Maggioni AP, Nangaku M, Rossello X, Tuttle KR, Ihara K, Iwata T, Wanner C, Emberson J, Preiss D, Landray MJ, Baigent FMedSci C, Haynes R, Herrington WG. Frailty, multimorbidity and polypharmacy: exploratory analyses of the effects of empagliflozin from the EMPA-KIDNEY trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024. DOI:10.2215/CJN.000000000000498
- Mayne 2024b** Mayne KJ, Staplin N, Keane DF, Wanner C, Brenner S, Cejka V, Stegbauer J, Judge PK, Preiss D, Emberson J, Trinca D, Dayanandan R, Lee R, Nolan J, Omata A, Green JB, Cherney DZI, Hooi LS, Pontremoli R, Tuttle KR, Lees JS, Mark PB, Davies SJ, Hauske SJ, Steubl D, Brückmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R, Herrington WG. Effects of Empagliflozin on Fluid Overload, Weight, and Blood Pressure in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2024; 35(2):202-215. DOI:10.1681/ASN.0000000000000271
- Mayne 2023** Mayne K., The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Mayne, Kaitlin J.^{1,2}; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Effects of Empagliflozin on Weight and Blood Pressure in CKD: Analyses from the EMPA-KIDNEY Trial: FR-PO981. *Journal of the American Society of Nephrology* 34(11S):p 678, November 2023.
- 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nangaku 2024** Nangaku M, Herrington WG, Goto S, Maruyama S, Kashihara N, Ueki K, Wada J, Watada H, Nakashima E, Lee R, Massey D, Mayne KJ, Tomita A, Haynes R, Hauske SJ, Kadowaki T. Effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease from Japan: exploratory analyses from EMPA-KIDNEY. *Clin Exp Nephrol* 2024; 28(6):588-595. DOI:10.1007/s10157-024-02489-4
- Natale 2024** Natale P, Tunnicliffe DJ, Toyama T, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, Gargano L, Stallone G, Gesualdo L, Strippoli GFM. Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 2024(5). DOI:10.1002/14651858.CD015588.pub2
- Naumnik 2023** Naumnik B. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z

rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostępne online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>

Data ostatniego dostępu: 21.07.2023 r.

- NDPHRSG 2022** Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801.
- 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 2021a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 11-14 January 2021
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-11-14-january-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2021b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 08-11 March 2021
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-march-2021_.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2021c** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 06-09 April 2021
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-6-9-april-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2021d** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 27-30 September 2021
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-27-30-september-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2021e** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 25-28 October 2021.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-25-28-october-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2021f** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 29 November-02 December 2021.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-november-02-december-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2022a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 07-10 February 2022
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-february-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.

- PRAC 2022b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 04-07 April 2022
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-4-7-april-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2022c** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 02-05 May 2022
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-2-5-may-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2022d** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 07-10 June 2022
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2022e** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 26-29 September 2022
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-26-29-september-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2022f** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 28 November – 01 December 2022.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2023a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 06-09 February 2023.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2023b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 13-16 March 2023.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2023c** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 11-14 April 2023.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-11-14-april-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2023d** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 25-28 September 2023.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.

- PRAC 2023e** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 27-30 November 2023.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-27-30-november-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2024a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 08-11 January 2024.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- PRAC 2024b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 10-13 June 2024.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-10-13-june-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- Preiss 2022** Preiss D. on behalf of: EMPA-KIDNEY Collaborative Group, NDPH Renal Studies Group and SMART-C. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: The EMPA-KIDNEY Trial. Dostęp online: <https://www.empakidney.org/downloads>
Data ostatniego dostępu: 10.09.2024 r.
- Qu 2021** Qu W, Yao L, Liu X, Xu T, Tian B. Effects of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Hemoglobin Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2021; 12
- Rasaei 2023** Rasaei N, Malekmakan L, Gholamabbas G, Mashayekh M, Hadianfard F, Torabi M. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Non-diabetic Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Iran J Kidney Dis* 2023; 17(4):175-183. DOI:10.52547/ijkd.7309
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson 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>
- Shiau 2024** Shiau C-H, Tsau L-Y, Kao C-C, Peng Y-C, Bai C-H, Wu J, Hou W-H. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2024; 56(4):1359-1381. DOI:10.1007/s11255-023-03789-6
- Staplin 2023** Staplin N, Haynes R, Judge PK, Wanner C, Green JB, Emberson J, Preiss D, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, et al. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a pre-specified secondary analysis from the empa-kidney trial. *The lancet diabetes and endocrinology* 2023. DOI:10.1016/S2213-8587(23)00321-2
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stompór 2019** Stompór T, Adamczak M, Masajtis-Zagajewska A, Mazanowska O, Maziarska K, Witkowska A, Więcek A. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and eGFR <60 mL/min - a position statement of the Polish Society of Nephrology Working Group on Metabolic and Endocrine Disorders in Kidney Diseases. *Endokrynol Pol.* 2020;70(1):3-14.

- Theodorakopoulou 2024** Theodorakopoulou MP, Alexandrou M-E, Tsitouridis A, Kamperidis V, Pella E, Xanthopoulos A, Ziakas A, Triposkiadis F, Vassilikos V, Papagianni A, Sarafidis P. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on heart failure events in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2024; 10(4):329-341. DOI:10.1093/ehjcvp/pvae003
- URPL 2015** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami transportera SGLT2. Jardiance (empagliflozyna), Synjardy (empagliflozyna/metformina), Forxiga (dapagliflozyna), Xigduo (dapagliflozyna/metformina), Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna/metformina). Data opublikowania komunikatu: 09.07.2015 r.
Dostęp on-line: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT2.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- URPL 2016a** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Uzupełnione zalecenia dotyczące ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami SGLT2. Forxiga (dapagliflozyna), Xigduo (dapagliflozyna/metformina), Jardiance (empagliflozyna), Synjardy (empagliflozyna/metformina), Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna/metformina). Data opublikowania komunikatu: 10.03.2016
Dostęp on-line: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT2_0.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- URPL 2016b** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Informacja z dnia 23.03.2016 r. w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy.
Dostęp on-line: <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-23032016-r-w-sprawie-zalece%20C5%84-ema-maj%20C4%85cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka-kwasicy>
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- URPL 2019** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. Sodium-GLucose Cotransporter 2, SGLT2) – ryzyko zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi krocza). Data opublikowania komunikatu: 21.01.2019
Dostęp on-line: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC_SGLT2i_0055.2018.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.
Dostęp on-line: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 21 sierpnia 2024 r.
- Wang 2024a** 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 2024b** Wang Y, Zhou X. The relationship between use of SGLT2is and incidence of respiratory and infectious diseases and site-specific fractures: a meta-analysis based on 32 large RCTs. *Eur J Clin Pharmacol* 2024; 80(4):563-573. DOI:10.1007/s00228-024-03631-7

- Yip 2022** Yip ASY, Leong S, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, See RM, Wee CF, Chong EY, Lee C-H, Chan MY, Yeo T-C, Wong RCC, Chai P, Sia C-H. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13
- Zhang 2024a** Zhang HD, Ding L, Mi LJ, Zhang AK, Zhang K, Jiang ZH, Yu FY, Yan XX, Shen YJ, Tang M. Sodium-glucose co-transporter-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 2024b** Zhang L, Zhang F, Bai Y, Huang L, Zhong Y, Zhang X. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors on serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2024; 12(1). DOI:10.1136/bmjdr-2023-003836
- Zhou 2024** Zhou Y, Wang F-R, Wen F-F, Li C, Ye T-T. The association between sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors and adverse clinical events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Cardiol* 2024; 79(3):274-283. DOI:10.1080/00015385.2023.2250949
- UKKA 2023** UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease. Final version: 13 April 2023. Dostęp on-line pod adresem: <https://guidelines.ukkidney.org/>
Data ostatniego dostępu: 20.08.2024 r.
- Ali 2022** Ali MU, Mancini GBJ, Fitzpatrick-Lewis D, Lewis R, Jovkovic M, Zieroth S, O'Meara E, Connelly KA, Sherifali D. The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiorenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2022; 38(8):1201-1210