

Analiza Kliniczna

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca
z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%)
oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 2 sierpnia 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	21
1 Cel opracowania.....	22
2 Metodyka	22
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	22
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	22
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	23
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	24
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	26
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	26
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	27
2.2 Ocena bezpieczeństwa	27
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	28
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	28
2.5 Analiza statystyczna.....	28
3 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	30
4 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	35
5 EMPA+SoC vs placebo+SoC – badanie <i>EMPEROR-Preserved</i>	47
5.1 Opis metodyki włączonych badań	47
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	54
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	54
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	56
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	64
5.4 Skuteczność kliniczna.....	66
5.4.1 Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF) – pierwszorzędowy punkt końcowy	67
5.4.1.1 Analiza w populacji ITT	67
5.4.1.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	68
5.4.1.3 Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$	73
5.4.2 Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD)	75

5.4.2.1	Analiza w populacji ITT	75
5.4.2.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	75
5.4.2.3	Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$	77
5.4.3	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), pierwsza	79
5.4.3.1	Analiza w populacji ITT	79
5.4.3.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	79
5.4.3.3	Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$	82
5.4.4	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), pierwsza i kolejne.....	84
5.4.4.1	Analiza w populacji ITT	84
5.4.4.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	85
5.4.4.3	Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$	89
5.4.5	Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne, lub CVD	91
5.4.5.1	Analiza w populacji ITT	91
5.4.5.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	91
5.4.6	Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej, pierwsza i kolejne.....	92
5.4.6.1	Analiza w populacji ITT	92
5.4.6.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	92
5.4.7	Zgon bez względu na przyczynę	94
5.4.7.1	Analiza w populacji ITT	94
5.4.7.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	96
5.4.8	Zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA.....	97
5.4.8.1	Analiza w populacji ITT	97
5.4.8.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	98
5.4.9	Pogorszenie czynności nerek.....	101
5.4.9.1	Analiza w populacji ITT	101
5.4.9.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	102
5.4.10	Średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. <i>slope</i>).....	105
5.4.10.1	Analiza w populacji „ <i>on-treatment</i> ”	105
5.4.10.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF	105
5.4.11	Jakość życia i objawy choroby	107
5.4.11.1	Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS	108
5.4.11.1.1	Analiza w populacji ITT.....	108
5.4.11.1.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	109

5.4.11.1.3	Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$	111
5.4.11.2	Średnia zmiana wyniku w KCCQ-TSS	113
5.4.11.2.1	Analiza w populacji ITT.....	113
5.4.11.2.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	113
5.4.11.3	Średnia zmiana wyniku w KCCQ-OSS.....	116
5.4.11.3.1	Analiza w populacji ITT.....	116
5.4.11.3.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	116
5.4.12	Zmiana ciśnienia tętniczego krwi	119
5.4.12.1	Analiza w populacji z dostępnymi wynikami	119
5.4.12.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	119
5.5	Bezpieczeństwo	123
5.5.1	Zdarzenia niepożądane	123
5.5.1	Wczesna zmiana wartości eGFR (do 4 tygodni).....	127
5.5.1.1	Analiza w populacji „on-treatment”.....	127
5.5.1.2	Analiza w subpopulacjach wg LVEF.....	127
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	129
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	136
8	Badania w toku	144
9	Wyniki	147
10	Dyskusja	159
11	Ograniczenia	164
12	Wnioski końcowe	167
13	Załączniki.....	168
13.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	168
13.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	168
13.1.2	Skala Jadad.....	173
13.1.3	Skala AMSTAR 2	173
13.1.4	Kwestionariusz KCCQ.....	180
13.2	Dodatkowe dowody naukowe	181
13.2.1	<i>EMPERIAL-Preserved</i>	181
13.2.2	<i>EMPA-VISION</i>	183
13.2.3	<i>Kim 2022</i>	186
13.3	Ocena badania <i>EMPEROR-Preserved</i> przy użyciu narzędzia ROB 2	188

13.1	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych	
	191	
13.2	Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.....	194
13.3	Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań kryningd na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	197
13.4	Opracowania wtórne włączone do raportu.....	206
13.5	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	207
13.6	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	216
13.7	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych przeglądu systematycznego	217
13.7.1	<i>EMPEROR-Preserved</i>	217
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	225
	Spis Tabel.....	226
	Spis Wykresów.....	230
	Piśmiennictwo	232

Wykaz skrótów

6MWT	Test 6-minutowego marszu (z ang. <i>6-Minute Walk Test</i>)
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AF	Migotanie przedsionków (z ang. <i>Atrial Fibrillation</i>)
AHA	<i>American Heart Association</i>
AKL	Analiza kliniczna
ALP	Fosfataza alkaliczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
aMD	Skorygowana średnia różnica (z ang. <i>adjusted Mean Difference</i>)
AMSTAR	<i>Assessing the methodological quality of systematic reviews</i>
aOR	Skorygowany iloraz szans (z ang. <i>adjusted Odds Ratio</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagonisty receptora angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
ARNi	Antagonisty receptora typu I dla angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
ATP	Adenozynotrifosforan
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BCS	<i>British Cardiovascular Society</i>
bd.	Brak danych
BMI	Indeks masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (z ang. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>)
CDISC	<i>Clinical Data Interchange Standards Consortium</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (z ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHQ-SAS	<i>Chronic Heart Failure Questionnaire Self-Administered Standardized</i>
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CKD	Przewlekła choroba nerek (z ang. <i>Chronic Kidney Disease</i>)
CNKI	<i>China National Knowledge Infrastructure</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRT	Terapia resynchronizująca serca (z ang. <i>Cardiac Resynchronization Therapy</i>)

CSS	<i>Clinical Summary Score</i>
CV	Sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Cardiovascular</i>)
CVD	Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (z ang. <i>Cardiovascular Death</i>)
DBP	Ciśnienie rozkurczowe (z ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>)
DPP-4	Inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (z ang. <i>Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase 4</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EF	Frakcja wyrzutowa (z ang. <i>Ejection Fraction</i>)
eGFR	Oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMEA	<i>European Medicines Evaluation Agency</i>
EMPA	Empagliflozyna
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPI	<i>Epidemiology Collaboration</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EU	Unia Europejska
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GDF-15	Różnicujący czynnik wzrostu 15 (z ang. <i>Growth Differentiation Factor 15</i>)
GFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (z ang. <i>Glucagon-Like Peptide 1</i>)
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości (z ang. <i>High-Density Lipoprotein</i>)
HF	Przewlekła niewydolność serca (z ang. <i>Heart Failure</i>)
HFmrEF	Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>)
HFpEF	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HFrEF	Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>)
HHF	Hospitalizacja z powodu HF
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	Kardiowerter-defibrylator
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 10 (z ang. <i>International Classification of Diseases, 10</i>)
ICD-9	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 9 (z ang. <i>International Classification of Diseases, 9</i>)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

IGFBP-7	Białko 7 wiążące insulinopodobny czynnik wzrost
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i>)
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KDIGO	<i>The Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości (z ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i>)
LVAD	Systemy wspomaganie lewokomorowego (z ang. <i>Left Ventricular Assist Device</i>)
LVEDV	Objętość końcoworozkurczowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricle Enddiastolic Volume</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
LVESV	Objętość końcowoskurczowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricle Endsystolic Volume</i>)
MACE	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDI	Metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (z ang. <i>Multiple Daily Injections</i>)
MEA	<i>Managed Entry Agreement</i>
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MLHF	Kwestionariusz <i>Minnesota Living With Heart Failure</i>
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego
MRS	Spektroskopia rezonansu magnetycznego
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
NT-pro-BNP	N-końcowy fragment mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (z ang. <i>N-Terminal Pro B-type Natriuretic Peptide</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OSS	<i>Overall Summary Score</i>
p.p.	Punkt procentowy
PASS	Badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (z ang. <i>Post-authorization Safety Study</i>)
PCI	Przezskórna interwencja wieńcowa (z ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>)
PCWP	Ciężenie zaklinowania (z ang. <i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i>)

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe i rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design</i>)
PP	Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (<i>per-protocol</i>)
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (z ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate Specific Antygen</i>)
PSUSA	Ocena okresowych raportów o bezpieczeństwie (z ang. <i>Periodic Safety Update report Single Assessment procedures</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RMP	<i>Risk-Management Plan</i>
ROB	<i>Risk of Bias</i>
ROBINS	<i>Risk of Bias Assessment of Non-Randomized Studies</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RSI	Wniosek o informacje uzupełniające (z ang. <i>Request for Supplementary Information</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SARS-CoV2	Drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (z ang. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
SBP	Ciśnienie skurczowe (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>)
SGLT	Kotransporter glikozowo-sodowy (z ang. <i>Sodium-glucose co-transporter</i>)
SGLT-1	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 1 (z ang. <i>Sodium-glucose co-transporter-1 inhibitors</i>)
SGLT-2	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (z ang. <i>Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors</i>)
SIGN	<i>the Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SOR	Szpitalny oddział ratunkowy
SUCRA	<i>Surface under the cumulative ranking curve</i>
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
TSS	<i>Total Symptom Score</i>
uACR	Testy ELISA albumin moczu (z ang. <i>Urine Albumin ELISA Assays</i>)

UK	<i>United Kingdom</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki
VIP	<i>VIP information/Chinese Scientific Journals database</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Ważona średnia różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora ko-transportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

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 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny empagliflozyny w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Do analizy efektywności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF >50%, w przypadku braku wyodrębnienia podgrupy z LVEF >50% w danym badaniu dopuszczano również populacje lub podgrupy z LVEF ≥50% jako bardzo zbliżone) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach. Do przeglądu włączano także badania, w których populację zdefiniowano szerzej, jako niewydolność serca z LVEF >40% lub >45%, pod warunkiem wyodrębnienia wyników dla podgrupy z LVEF >50% (lub LVEF ≥50%).
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** empagliflozyna (EMPA), stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC, ang. *Standard of Care*)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca); hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem); pogorszenie niewydolności serca i nasilenie jej objawów; jakość życia i objawy

choroby; pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR; nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym; złożone punkty końcowe obejmujące ≥ 1 z w/w wyników; składowe złożonych punktów końcowych; zmiany ciśnienia tętniczego krwi, częstotliwości rytmu serca i inne raportowane parametry surogatowe, podlegające ocenie w praktyce klinicznej; zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie); obniżenie wartości eGFR

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

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

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

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 11 przeglądów systematycznych (*Banerjee 2023, Cheema 2023, Cheng 2023, Fukuta 2022, Ismayl 2023, Lan 2024, Lou 2022, Starr 2024, Treeware 2023, Vaduganathan 2022 i Wang 2022*), które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej empagliflozyny.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną placebo – *EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcome tRial in patients with chrOnic heart failure with preserved ejection fraction)* – którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, kontynuujących leczenie standardowe (NCT03057951, *EudraCT 2016-002278-11*). Populacja ITT badania *EMPEROR-Preserved* obejmowała pacjentów z LVEF $>40\%$, jednak wykonano także zaplanowane protokołem analizy w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF. Kompleksową, predefiniowaną analizę przeprowadzono dla subpopulacji chorych z LVEF $\geq 50\%$, a najważniejsze wyniki były dostępne również dla bardzo zbliżonej podgrupy z LVEF $>50\%$.

Metodykę i wyniki badania opisano w 20 pełnotekstowych publikacjach i 1 doniesieniu konferencyjnym, uwzględnionych w przeglądzie: *Anker 2021* (główne wyniki badania, uzyskane w populacji ITT, jako załącznik udostępniono protokół badania *EMPEROR-Preserved*), *Anker 2022a* (głównie wyniki predefiniowanej analizy w subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ oraz subpopulacji z LVEF 41-49%), *Anker*

2019 (główne założenia metodyki badania), *Anker 2020* (szczegółowa analiza charakterystyki wyjściowej pacjentów), *Packer 2020* (założenia metodologiczne badania *EMPEROR-Pooled*, stanowiącego predefiniowaną w protokole i uwzględnioną w planie analizy statystycznej badania *EMPEROR-Preserved*, prospektywną metaanalizę indywidualnych danych pacjentów z HF włączonych badań z randomizacją *EMPEROR-Preserved* [pacjenci z HFpEF, zdefiniowaną jako EF > 40%] i *EMPEROR-Reduced* [pacjenci z HFrEF, zdefiniowaną jako EF ≤ 40%]). W pozostałych publikacjach włączonych do przeglądu (*Anker 2022b*, *Böhm 2023*, *Butler 2022a*, *Butler 2022b*, *Butler 2022c*, *Ferreira 2022a*, *Ferreira 2022b*, *Ferreira 2024*, *Filippatos 2022*, *Packer 2020*, *Packer 2021a*, *Packer 2021b*, *Packer 2021c*, *Packer 2021d*, *Rastogi 2024*, *Siddiqi 2023* i abstrakt konferencyjny *Yousef 2022*) zidentyfikowano wyniki dla dodatkowych punktów końcowych ocenionych w subpopulacji pacjentów z LVEF ≥50% – wspomniane prace powstały jako analizy w ramach protokołu badania *EMPEROR-Preserved* lub *EMPEROR-Pooled* (z którego również ekstrahowano wyłącznie dane pacjentów z populacji badania *EMPEROR-Preserved*).

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

powodu niewydolności serca w ciągu minionych 12 miesięcy. Wśród przyczyn niewydolności serca u badanych chorych dominowały mechanizmy inne niż niedokrwienie mięśnia sercowego (65%).

Liczebność subpopulacji z LVEF ≥50% była równa 4005 pacjentów, z czego 2002 chorych przydzielono do grupy empagliflozyny, a 2003 – do grupy kontrolnej. Podobnie jak w populacji ITT badania, większość pacjentów z LVEF ≥50% stanowiły osoby rasy białej (76%). Średnia wieku była równa 73 lata, a połowę tej grupy stanowiły kobiety (50%). Około połowy subpopulacji chorych z LVEF ≥50% stanowili pacjenci z LVEF <60% (51%), a u 27% z nich wyjściowa wartość opisywanego parametru wynosiła ≥70%; 87,4% (3501/4055) subpopulacji z LVEF ≥50% stanowili pacjenci z LVEF >50%. Mediana stężenia NT-proBNP wynosiła 946 pg/ml, u większości (81%) pacjentów objawy niewydolności serca sklasyfikowano jako NYHA II, a wśród przyczyn niewydolności serca dominowały mechanizmy inne niż niedokrwienie mięśnia sercowego (72%). Stosowane w subpopulacji z LVEF ≥50% leczenie standardowe nie odbiegało od opisanego w populacji ITT. Ponad 80% pacjentów stosowało lek moczopędny (81% - inny niż MRA, 33% - MRA), podobnie często przyjmowane były beta-blokery. Nieco mniej niż 80% (77%) chorych stosowało leki z grupy ACEi lub ARB, a 22% – terapię trójlekową.

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

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

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy skuteczności terapii EMPA+SoC względem placebo+SoC oceniano punkty końcowe, dla których zidentyfikowano wyniki dla poszukiwanej populacji – pacjentów z HFpEF, z wyjściową LVEF >50% lub ≥50%. Wyniki te powinny być interpretowane w kontekście rezultatów uzyskanych w populacji ITT badania – w związku z tym dla każdego uwzględnionego w analizie punktu końcowego prezentowano również wynik w populacji ITT oraz subpopulacji dopełniającej poszukiwaną podgrupę (LVEF 41–49%) – o ile takie dane były dostępne. Ekstrahowano również wyniki w podgrupach wyróżnionych w obrębie ocenianej subpopulacji z LVEF >50% lub ≥50%.

W analizie **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej** (I-rzędowy punkt końcowy) odnotowano następujące zależności:

- W populacji ITT ryzyko wystąpienia CVD/HHF było znamienne niższe w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do placebo, HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90), $p < 0,001$. Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do obu składowych opisanego, złożonego punktu końcowego, niemniej korzystny wpływ leczenia empagliflozyną był silniej zaznaczony w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu HF (HR = 0,71 [95% CI: 0,60; 0,83]), redukcja ryzyka zgonu z przyczyny CV w grupie EMPA+SoC vs placebo+SoC nie

była istotna statystycznie; HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09).

- W predefiniowanej analizie w podgrupach, leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego względem placebo dodanego do SoC **w subpopulacji z LVEF ≥50%** (HR = 0,83 [95% CI: 0,71; 0,98], $p = 0,024$) oraz w dopełniającej subpopulacji z LVEF 41–49% (HR = 0,71 [95% CI: 0,57; 0,88], $p = 0,002$). Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ($p = 0,27$).
- W dodatkowej analizie **pacjentów z wyjściową LVEF >50%** uzyskano bardzo zbliżony wynik jak w subpopulacji z LVEF ≥50%: HR = 0,82 (95% CI: 0,69; 0,98), $p = 0,0263$.
- W analizach przeprowadzonych z podziałem na więcej zdefiniowane podgrupy wyróżnione względem wyjściowej wartości LVEF nie stwierdzono istotnej statystycznie interakcji pomiędzy wyjściową wartością LVEF a efektem leczenia empagliflozyną. Wyniki analiz wskazują na redukcję ryzyka CVD/HHF dla większości podgrup, chociaż odnotowano zmniejszenie efektu empagliflozyny u chorych z LVEF ≥65% do <70% lub z LVEF ≥62,5% do 67,5% i LVEF ≥67,5% do 72,5%. Niemniej, w tych samych analizach efekt leczenia u chorych z LVEF w najwyższych przedziałach wartości (≥70% i >72,5%) był zachowany.
- W analizach przeprowadzonych w podgrupach wyróżnionych w obrębie subpopulacji z LVEF ≥50% odnotowano generalnie spójne wyniki, w większości analizowanych podgrup obserwowano

nieistotną statystycznie redukcję ryzyka CVD lub HHF

W populacji ITT, przy niewielkiej częstości zdarzeń w obu ramionach badania (7,3% vs 8,2%) redukcja ryzyka **zgonu z przyczyny CV** w grupie EMPA+SoC vs placebo+SoC nie była istotna statystycznie; HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09), $p = 0,295$. W predefiniowanej analizie w **subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$** oraz w dopełniającej subpopulacji z LVEF 41-49%, odnotowano wyniki zbliżone do wyniku uzyskanego w populacji ITT: odpowiednio HR = 0,89 (95% CI: 0,70; 1,13), $p = 0,34$ i 0,92 (95% CI: 0,69; 1,22), $p = 0,54$. Wynik dodatkowej analizy dla **subpopulacji z LVEF $> 50\%$** , był podobny do wyniku uzyskanego w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$: HR = 0,90 (95% CI: 0,69; 1,17), $p = 0,43$. W pozostałych analizach przeprowadzonych z podziałem na więcej zdefiniowane podgrupy wyróżnione względem wyjściowej wartości LVEF, odnotowano spójne wyniki, zbliżone do wyników uzyskanych w populacji ITT. Testy interakcji nie wskazywały na zależność ocenianego wyniku od wyjściowej wartości LVEF.

W analizie ryzyka **pierwszej hospitalizacji z powodu HF** w populacji ITT stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka tego zdarzenia w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy placebo+SoC (HR = 0,71 [95% CI: 0,60; 0,83], $p < 0,0001$). Leczenie empagliflozyną względem placebo dodanego do SoC związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszej) w **subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$** (HR = 0,78 [95% CI: 0,64; 0,95], $p = 0,013$) oraz w dopełniającej subpopulacji z LVEF 41-49% (HR = 0,58 [95% CI: 0,44; 0,77], $p < 0,0001$). W dodatkowej analizie **pacjentów z wyjściową LVEF $> 50\%$** odnotowano bardzo zbliżony wynik do wyniku uzyskanego w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$: HR = 0,79 (95% CI:

0,64; 0,97), $p = 0,0242$. Wyniki analiz w pozostałych zidentyfikowanych podgrupach wyróżnionych według wyjściowej wartości LVEF, w inaczej zdefiniowanych zakresach, mogą sugerować brak redukcji ryzyka HHF u leczonych empagliflozyną w podgrupie chorych z wyższym wyjściowym LVEF (od $\geq 65\%$ do $< 70\%$, $\geq 65\%$ oraz $> 62,5\%$). Niemniej redukcja ryzyka HHF u pacjentów z najwyższymi wartościami LVEF ($\geq 70\%$) była widoczna, a wyniki testów interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a LVEF nie były istotne statystycznie.

W analizowanym okresie obserwacji zaobserwowano, że w populacji ITT leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia **pierwszej lub kolejnej hospitalizacji z powodu niewydolności serca** względem placebo; HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,88), $p = 0,0009$. Zgodnie z wynikami predefiniowanej analizy, w **subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$** całkowita częstość HHF była liczbowo niższa w grupie leczonej empagliflozyną, w porównaniu z grupą kontrolną; HR = 0,83 (95% CI: 0,66; 1,04), trend nieistotny statystycznie ($p = 0,11$). W dopełniającej subpopulacji z LVEF 41-49% wartość HR była równa 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79), $p < 0,001$. Wynik testu interakcji wskazywał na możliwą zależność pomiędzy wyjściową wartością LVEF a efektem empagliflozyny ($p = 0,060$). W **podgrupie z LVEF $> 50\%$** odnotowano bardzo zbliżony wynik do wyniku uzyskanego w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$: HR = 0,82 (95% CI: 0,64; 1,04), $p = 0,11$.

Ryzyko wystąpienia **pierwszej i kolejnych hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej** oceniono wyłącznie *post-hoc*, w **subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $> 50\%$** i odnotowano nieistotne statystycznie, liczbowo niższe ryzyko zdarzenia w grupie

empagliflozyny, w porównaniu z grupą kontrolną: HR = 0,87 (95% CI: 0,71; 1,07), p = 0,18.

W populacji ITT w grupie EMPA+SoC stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie **całkowitej częstości hospitalizacji z przyczyny CV** w porównaniu do ryzyka w grupie placebo+SoC: HR = 0,84 (95% CI: 0,74; 0,95), p < 0,005. Nie zidentyfikowano oceny opisywanego punktu końcowego w niepodzielonej podgrupie z LVEF >50% lub ≥50%, dostępne wyniki w węższych podgrupach (LVEF ≥50% do <60 i ≥60%) wskazywały na zależność wpływu empagliflozyny na oceniany punkt końcowy od wyjściowej wartości LVEF. Korzyść z ocenianego leczenia była widoczna w podgrupach z LVEF 41-49% i ≥50% do <60%, przy braku efektu u chorych z LVEF ≥60%. Opisywana interakcja była istotna statystycznie (p = 0,02).

W analizowanym okresie obserwacji nie stwierdzono redukcji ryzyka **zgonu bez względu na przyczynę** w grupie leczonej empagliflozyną względem grupy placebo w populacji ITT; HR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,15). Podobnie jak w populacji ITT, ryzyko zgonu u pacjentów w grupie empagliflozyny nie różniło się od tego ryzyka w grupie kontrolnej **w subpopulacji z LVEF ≥50%** (HR = 1,02 [95%: 0,86; 1,21], p = 0,84) oraz w dopełniającej subpopulacji z LVEF 41-49% (HR = 0,96 [95% CI: 0,78; 1,19], p = 0,72).

W populacji ITT, pacjenci leczeni empagliflozyną mieli od ok. 20% do 50% większą szansę **zmniejszenia nasilenia objawów wg oceny w klasie NYHA**, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Opisywana różnica na korzyść empagliflozyny osiągnęła istotność statystyczną już podczas wizyty w 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia (OR = 1,23 [95% CI: 1,07; 1,41], p = 0,004) i utrzymywała się we wszystkich kolejnych punktach czasowych, aż do ostatniego analizowanego momentu obserwacji, po 148 tyg. (OR = 1,48 [95% CI: 1,17; 1,88]), p = 0,001).

W **subpopulacji z LVEF ≥50%**, odnotowano zbliżone wyniki: zwiększone prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów HF w grupie EMPA+SoC vs placebo+SoC obserwowane w całym analizowanym okresie, przy czym efekt był istotny statystycznie po 32 i 52 tygodniach leczenia, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (52 tygodnie) skorygowany OR wyniósł 1,32 (95% CI: 1,10; 1,56), p = 0,0033; RR = 1,19 (95% CI: 1,04; 1,36), p = 0,0104.

Prawdopodobieństwo wystąpienia **pogorszenia objawów HF**, wyrażonego zwiększeniem klasy NYHA, oceniono wyłącznie w **subpopulacji chorych z LVEF ≥50%**. W analizowanej podgrupie odnotowano, że dodanie empagliflozyny do SoC było związane z redukcją ryzyka zwiększenia nasilenia objawów HF w porównaniu z placebo w każdym z analizowanych okresów obserwacji (po 12, 32 i 52 tygodniach leczenia), po 32 tygodniach leczenia efekt ten był istotny statystycznie.

Złożony punkt końcowy **pogorszenia czynności nerek** zdefiniowano w protokole badania jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o ≥40% lub do <15 ml/min/1,73 m² (wyjściowa wartość eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) lub do <10 ml/min/1,73m² (wyjściowa wartość eGFR <30 ml/min/1,73 m²). W populacji ITT nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia empagliflozyną na ryzyko występowania zdarzeń nerkowych, HR = 0,95 (95% CI: 0,73; 1,24), p = 0,724. W analizie w podgrupach wyróżnionych względem wartości LVEF (z LVEF 41-49%, ≥50% do <60% i ≥60%) uzyskano zbliżone wyniki. Dodatkowo, przeprowadzono analizę z uwzględnieniem alternatywnej definicji pogorszenia czynności nerek (trwałe zmniejszenie eGFR wynoszące ≥50%, dodatkowe uwzględnienie zgonu z powodu schorzeń nerkowych). Odnotowano brak istotnych różnic pomiędzy

porównywanymi grupami w populacji ITT, HR= 0,78 (95% CI: 0,54; 1,13), $p = 0,193$ oraz zróżnicowanie efektu empagliflozyny w zależności od wyjściowej wartości LVEF, z korzystnym efektem ograniczonym do pacjentów z niższymi wartościami LVEF (41-49% i $\geq 50\%$ do $< 60\%$).

W analizowanym okresie obserwacji, oszacowany **roczny spadek eGFR** był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC, MD = 1,36 (95% CI: 1,06; 1,66) ml/min/1,73 m², $p < 0,001$. Zarówno w **subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$** , jak i w dopełniającej subpopulacji z LVEF 41-49% średnioroczny spadek eGFR był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC, wartości MD wyniosły odpowiednio 1,24 (95% CI: 0,87; 1,61) ml/min/1,73 m², $p < 0,001$ oraz 1,61 (95% CI: 1,09; 2,13) ml/min/1,73 m², $p < 0,0001$.

W populacji ITT, we wszystkich punktach czasowych (po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia), pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w **kwestionariuszu oceny jakości życia – KCCQ-23** niż pacjenci otrzymujący placebo, różnice osiągały istotność statystyczną dla wskaźników KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła odpowiednio 1,50 (95% CI: 0,64; 2,36), 2,07 (95% CI: 1,15; 2,99) oraz 1,60 (95% CI: 0,76; 2,44) punktu na korzyść EMPA. W **subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$** odnotowano zbliżone wyniki do populacji ITT – we wszystkich punktach czasowych, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie istotnie wyższą liczbę punktów KCCQ-CSS, niż pacjenci otrzymujący placebo, a w najdłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników

KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła odpowiednio 1,46 (95% CI: 0,42; 2,51), 2,14 (95% CI: 1,02; 3,26) oraz 1,63 (95% CI: 0,60; 2,65) punktu na korzyść EMPA.

Leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie, lecz niewielkim (MD = -1,2 [95% CI: -2,1; -0,3] spadkiem SBP, w porównaniu z placebo. W **populacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$** odnotowano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z placebo, powodowało niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zarówno SBP, jak i DBP. Obserwowane zmiany były istotne statystycznie w krótszych okresach obserwacji (4 i 12 tydzień).

Bezpieczeństwo

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

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

wątroby (RR = 0,74 [95% CI: 0,58; 0,94], p = 0,0124, NNT = 75 [95% CI: 42; 338]) i hiperkaliemię zgłaszaną przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas, odpowiednio i (RR = 0,83 [95% CI: 0,69; 0,99], p = 0,0433, NNT = 74 [95% CI: 38; 2310]). Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pozostałych punktów końcowych wykazały, że ich częstość między obydwoma grupami była porównywalna.

W analizie zakażeń dolnych dróg oddechowych odnotowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ocenianego zdarzenia w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,96), p = 0,014. Przy uwzględnieniu całkowitej liczby zdarzeń, ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych również było znamienne niższe podczas terapii EMPA+SoC, HR = 0,80 (95% CI: 0,68; 0,94), p = 0,008. Efekt terapii empagliflozyną na ryzyko zakażeń dolnych dróg oddechowych był zbliżony u pacjentów z HFmrEF oraz u chorych z HFpEF. W analizie ryzyka wystąpienia choroby COVID-19 nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Wczesna zmiana wartości eGFR (do 4 tygodni).

W populacji „on-treatment” zaobserwowano typowy dla inhibitorów SGLT2i, bardziej nasilony w porównaniu z grupą kontrolną, istotny statystycznie spadek wartości eGFR w początkowym okresie przyjmowania empagliflozyny (do 4 tygodni): MD = -3,2 (95% CI: -3,6; -2,6) ml/min/1,73 m², co nie przekładało się jednak na pogorszenie wyników klinicznych w tej grupie pacjentów. W analizie w subpopulacjach wyróżnionych względem wyjściowej wartości LVEF odnotowano, że spadek wartości eGFR w początkowym okresie przyjmowania empagliflozyny wystąpił niezależnie od wyjściowej wartości eGFR (p interakcji = 0,82).

Wnioski

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

W wiarygodnym badaniu z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo *EMPEROR-Preserved* oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego wśród dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca, definiowaną jako LVEF >40% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. W wyróżnionej w obrębie populacji ogólnej badania subpopulacji obejmującej chorych z HFpEF z LVEF ≥50% lub >50% wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF, a także zwiększenie prawdopodobieństwa klinicznie istotnego złagodzenia objawów niewydolności serca oraz kompleksowej poprawy jakości życia. Wyniki uzyskane wśród pacjentów z LVEF ≥50%/>50 były spójne z wynikami obserwowanymi w populacji ITT. Zaobserwowany w badaniu profil bezpieczeństwa

empagliflozyny był zgodny z dotychczasową wiedzą na ten temat.

Refundacja empagliflozyny w populacji chorych na HFpEF z LVEF >50% jest zatem odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów, wpływając na podstawowe cele leczenia niewydolności serca, takie jak zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu zaostrzenia niewydolności serca, łagodzenie objawów klinicznych i jakości życia. Powszechny dostęp do tego leczenia pozwoli także na zmniejszenie obciążenia płatnika publicznego oraz społeczeństwa wysokimi kosztami leczenia zaostrzeń niewydolności serca. Udostępnienie empagliflozyny dla chorych na HFpEF z LVEF >50% umożliwi także leczenie zgodne z najnowszymi europejskimi i amerykańskimi wytycznymi, w których rekomendowane jest stosowanie inhibitorów SGLT2 w tej grupie chorych.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i), w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

- MEDLINE przez PubMed,

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 29 lipca 2024 r.):

- ACC – *American College of Cardiology*: 2021, 2022, 2023, 2024;
- BCS – *British Cardiovascular Society*: 2021, 2022, 2023, 2024;
- AHA – *American Heart Association*: 2021, 2022, 2023;
- ESC – *European Society of Cardiology*: 2021, 2022, 2023.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień uzyskanych w każdej kwerendzie przedstawiono w załączniku.

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

Nr	Kwerendy
1	empagliflozin[nm] OR empagliflozin[all]
2	"heart failure"[all] OR heart failure[mh]
3	preserved[tw] AND "ejection fraction"[tw]
4	HFpEF[tw]
5	#3 OR #4
6	#1 AND #2 AND #5

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

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

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

Nr	Kwerendy
1	[mh "empagliflozin"] OR empagliflozin
2	"heart failure" OR [mh "heart failure"]
3	preserved AND "ejection fraction"
4	HFpEF
5	#3 OR #4
6	#1 AND #2 AND #5

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 26 lipca 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 zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF >50%*) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach.</p> <p>Do przeglądu włączano także badania, w których populację zdefiniowano szerzej, jako niewydolność serca z LVEF >40% lub >45%, pod warunkiem wyodrębnienia wyników dla podgrupy z LVEF >50%*.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek < 18 r.ż. przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF ≤40%) przewlekła niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF 40%–50%) ostra (<i>acute</i>) i/lub niewyrównana niewydolność serca niewydolność serca przebiegająca bezobjawowo (NYHA I) obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Empagliflozyna (EMPA), stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>)	<ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna w dawce 25 mg brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie EMPA stosowanie leków/terapii eksperymentalnych
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo	<ul style="list-style-type: none"> brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC stosowanie leków/terapii eksperymentalnych
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca); hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem); pogorszenie niewydolności serca i nasilenie jej objawów; jakość życia i objawy choroby; pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR; nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym; złożone punkty końcowe obejmujące ≥1 z w/w wyników; składowe złożonych punktów końcowych zmiany ciśnienia tętniczego krwi, częstotliwości rytmu serca i inne raportowane parametry surogatowe, podlegające ocenie w praktyce klinicznej; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) obniżenie wartości eGFR 	<ul style="list-style-type: none"> badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. badania, w których I-rzędowy (główny) punkt końcowy był inny niż ≥1 z wymienionych (lub w przypadku złożonych I-rzędowych punktów końcowych, nie zawierał żadnego z wymienionych): zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacja/wizyta, jakość życia[^] farmakokinetyka lub farmakodynamika leku biomarkery o nieustalonym znaczeniu klinicznym (nie oceniane u pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

* jako bardzo zbliżoną dopuszczano również populacje lub podgrupy z LVEF $\geq 50\%$ (w przypadku braku wyodrębnienia podgrupy z LVEF $>50\%$ w danym badaniu);

^ Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych kwalifikowano wyłącznie te badania, w których I-rzędowym (głównym) punktem końcowym był punkt końcowy klinicznie istotny w leczeniu HF (wynik, lub złożony punkt końcowy zawierający jako składową zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizację/wizytę lub jakość życia). Analogiczne założenia metodyki przeglądu systematycznego zostało uprzednio zaakceptowane przez AOTMiT w analizach klinicznych przedstawionych dla produktu leczniczego Jardiance oraz konkurencyjnego inhibitora SGLT2i w innych wskazaniach związanych z leczeniem niewydolności serca (AWA *Jardiance 2021*, AWA *Jardiance 2023*, AWA *Forxiga 2020*, AWA *Forxiga 2023*).

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, 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 osobnej strategii dla takich opracowań.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50% lub bardzo zbliżonej populacji z LVEF \geq 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, pod warunkiem, że autorzy opracowań określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Dopuszczano także przeglądy, w których ocenianą populację zdefiniowano szerzej, jako niewydolność serca z LVEF >40% lub >45%; pod warunkiem wyodrębnienia wyników odnośnie skuteczności klinicznej empagliflozyny u chorych z LVEF >50%/ \geq 50% lub przedstawienia wyników dotyczących bezpieczeństwa ocenianego leku w populacji chorych z zachowaną frakcją wyrzutową (ze względu na dostępność danych w badaniach pierwotnych, dla oceny bezpieczeństwa dopuszczano wyniki dla szerzej zdefiniowanej populacji pacjentów z niewydolnością serca z LVEF \geq 40%).

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały empagliflozynę w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (A.P., K.W.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu.

Podstawą oceny jakości badań z randomizacją (RCT) była weryfikacja poprawności przeprowadzonej randomizacji, zaślepienia/maskowania próby oraz informacji o utracie pacjentów z badania. Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) w badaniach z randomizacją (RCT) przeprowadzono za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2) według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (Sterne 2019, Higgins 2023). Oceny jakości badań RCT dokonano również za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996).

Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy

oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2023). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.5 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2023).

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

3 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 26 lipca 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1259 trafień: 234 w Pubmed, 866 w Embase i 159 w Cochrane. Dodatkowo w przeglądzie uwzględniono 3 publikacje zidentyfikowane w innych źródłach – w wyniku analizy referencji publikacji związanych z analizowanym problemem klinicznym. Ostatecznie, analizowano 1262 pozycje. Wśród nich zidentyfikowano 327 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 935 pozycji, spośród których 860 wykluczono na tym etapie – 33 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 156 było doniesieniami konferencyjnymi, a 559 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 91 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 9 oceniało niewłaściwą interwencję, a 12 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 75 publikacji, spośród których 55 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 10 publikacji przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, 8 dotyczyło nieodpowiedniej interwencji, natomiast w 27 oceniano nieodpowiednią populację. W 6 pracach nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych, w 1 uwzględniono nieodpowiedni komparator. Kolejne 3 publikacje wykluczono ze względu na przedstawienie wyłącznie założeń metodyki do badań, których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

W rezultacie opisanego wyżej procesu selekcji do przeglądu badań pierwotnych włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją, *EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcome tRial in patients with chrOnic heArT failure with preserved ejection fraction)*, którego metodykę i wyniki opisano w 16 pełnotekstowych publikacjach, prezentujących:

- *Anker 2019* – główne założenia protokołu badania *EMPEROR-Preserved*;
- *Anker 2020* – analizę wyjściowej charakterystyki badanej próby;
- *Anker 2021* – główne wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa, uzyskane w populacji ITT;
- *Anker 2022a* – główne wyniki oceny skuteczności w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyjściowej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory: subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ oraz subpopulacji z LVEF 41-49%;
- *Anker 2022b* – wyniki oceny I-rzędowego punktu końcowego po jego redefinicji, wg definicji zastosowanej w badaniu *DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with*

Preserved Ejection Fraction Heart Failure), oceniającym inny lek z grupy inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z HFpEF;

- *Böhm 2023* – wyniki oceny wybranych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyjściowej wartości ciśnienia tętniczego krwi;
- *Butler 2022a* – wyniki oceny jakości życia dla populacji ITT;
- *Butler 2022c* – wyniki oceny wybranych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych w zależności od płci;
- *Ferreira 2022a* – wyniki oceny wybranych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem leczenia antagonistami receptora mineralokortykoidowego (MRA);
- *Ferreira 2024* – ocenę ryzyka występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych i ich wpływu na wybrane punkty końcowe skuteczności i bezpieczeństwa;
- *Filippatos 2022* – wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem obecności cukrzycy;
- *Packer 2021a* – wyniki oceny ryzyka pogorszenia niewydolności serca (m.in. hospitalizacje i wizyty na oddziale intensywnej opieki medycznej, zużycie leków);
- *Packer 2021b* – wyniki oceny głównych zdarzeń nerkowych wg definicji stosowanych w badaniu z randomizacją *DAPA-HF* (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*) i opublikowanych metaanalizach;
- *Packer 2021d* – wyniki oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych w podgrupach zdefiniowanych analogicznie jak w badaniu *PARAGON-HF* (badanie z randomizacją oceniające sakubitryl+walsartan vs walsartan w monoterapii u pacjentów z niewydolnością serca z LVEF $\geq 45\%$) (publikacja zidentyfikowana dodatkowo, w wyniku analizy referencji),
- *Rastogi 2024* ocenę występowania wczesnych zmian eGFR i ich wpływu na ryzyko innych zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych;
- *Siddiqi 2023* – wyniki oceny jakości życia w wybranych podgrupach.

Pierwotne, niepublikowane w w/w pracach wyniki z badania *EMPEROR-Preserved* zidentyfikowano także w publikacjach z badania *EMPEROR-Pooled*, stanowiącego predefiniowaną w protokole i uwzględnioną w planie analizy statystycznej badania *EMPEROR-Preserved*, prospektywną metaanalizę indywidualnych danych pacjentów (ang. *patient-level pooled analysis*) z HF włączonych badań z randomizacją *EMPEROR-Preserved* (pacjenci z HF z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory,

zdefiniowaną jako LVEF >40%) i *EMPEROR-Reduced* (pacjenci z HFrEF, zdefiniowaną jako LVEF ≤40%). W związku z tym do analizy włączono także 4 następujące publikacje pełnotekstowe, prezentujące:

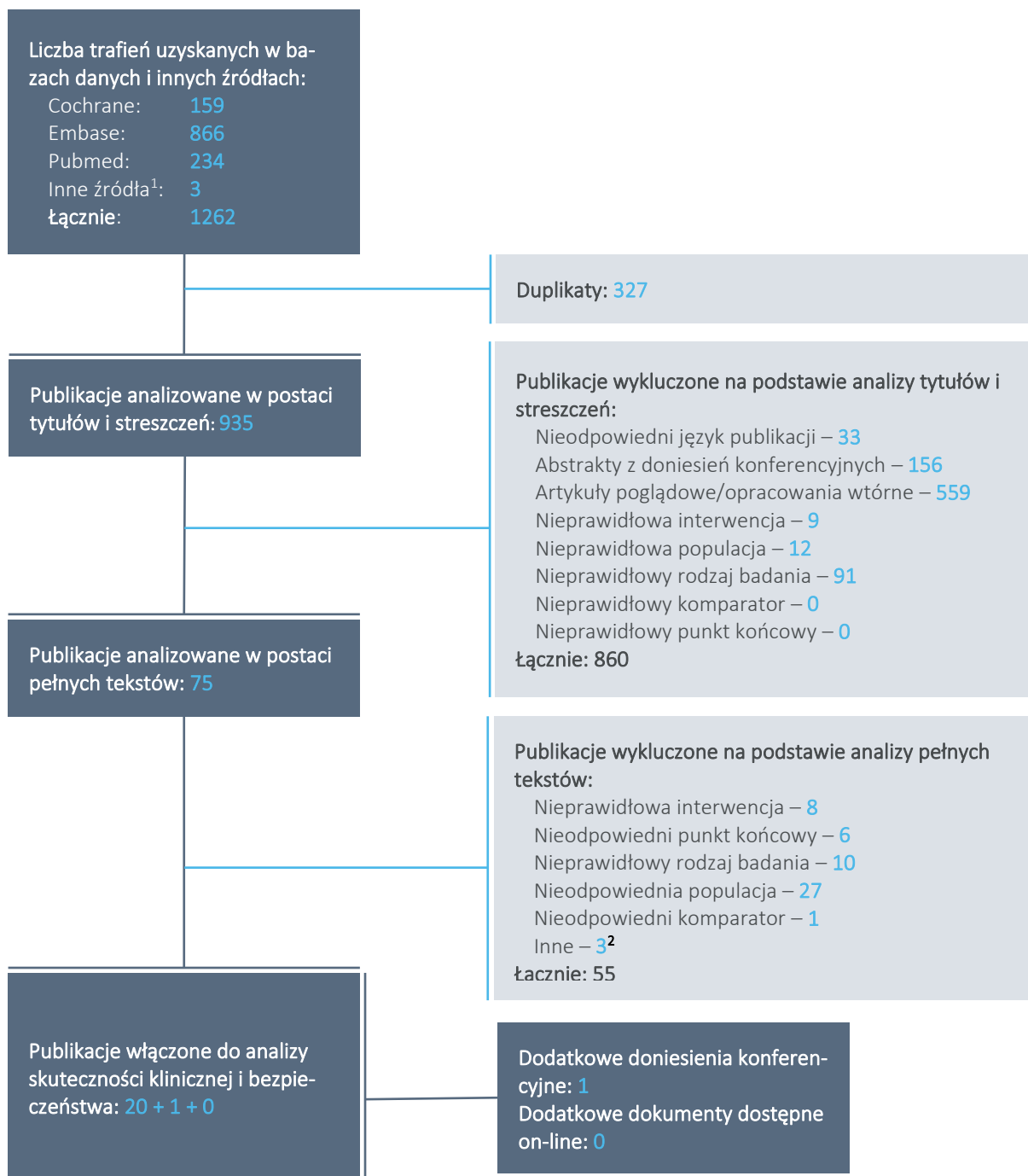
- *Butler 2022b* – wyniki oceny wybranych punktów sercowo-naczyniowych i jakości życia w dodatkowych podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej wartości LVEF;
- *Ferreira 2022b* – wyniki pogłębionej oceny zaburzeń gospodarki potasowej;
- *Packer 2020* – główne założenia protokołu badania *EMPEROR-Pooled*;
- *Packer 2021c* – dodatkowe wyniki oceny nerkowych punktów końcowych (publikacja zidentyfikowana dodatkowo, w wyniku analizy referencji).

Ponadto w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano również 1 doniesienie konferencyjne, spełniające przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów: *Yousef 2022*, w którym zaprezentowano dodatkowe wyniki nieuwzględnione w w/w publikacjach pełnotekstowych – wyniki oceny wybranych punktów końcowych skuteczności dla podgrupy pacjentów z LVEF ≥50%.

Łącznie do analizy klinicznej włączono 20 pełnotekstowych publikacji oraz 1 doniesienie konferencyjne, zawierające dane (metodyka lub pierwotne wyniki) z badania *EMPEROR-Preserved*.

Charakterystykę włączonego do przeglądu badania w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w rozdziale, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci syntetycznej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1 publikacje zidentyfikowane dodatkowo w wyniku analizy referencji;

2 publikacje przedstawiające założenia metodyki dla badań, których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

Dodatkowo, w załączniku do prezentowanej analizy skrótkowo podsumowano trzy badania, których nie uwzględniono w niniejszej analizie klinicznej: dwa badania RCT *EMPERIAL-Preserved* i *EMPA-VISION* oraz

jedno badanie obserwacyjne *Kim 2022*. Wszystkie wymienione badania zostały wykluczone po analizie w pełnym tekście ze względu na niespełnienie kryterium odnośnie punktów końcowych – zarówno pierwszorzędowe punkty końcowe zdefiniowane w obu badaniach RCT, jak i jedyny punkt końcowy oceniany w badaniu *Kim 2022* to punkty końcowe nieuwzględnione w protokole niniejszego przeglądu systematycznego jako istotne klinicznie (szczegółowe przyczyny wykluczenia wymienionych badań przedstawiono w załączniku w tabeli przedstawiającej listę wszystkich publikacji wykluczonych po analizie w pełnym tekście).

4 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 26 lipca 2024 roku zidentyfikowano 559 opracowań wtórnych, które były następnie analizowane w postaci tytułów i streszczeń w celu odnalezienia przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny u dorosłych osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową – LVEF $\geq 50\%$) (ze względu na dostępność danych w badaniach pierwotnych, dopuszczano opracowania, w których bezpieczeństwo oceniano w szerszej populacji obejmującej pacjentów z niewydolnością serca z LVEF $\geq 40\%$): W wyniku tej oceny, wybrano 76 rekordy, które następnie analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. W wyniku analizy piśmiennictwa ocenianych publikacji zidentyfikowano jedno dodatkowe opracowanie potencjalnie spełniającą przyjęte kryteria włączenia – łącznie analizie pełnych tekstów poddano zatem 77 artykułów. Nie odnaleziono publikacji ukierunkowanej na ocenę terapii empagliflozyną w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, LVEF $\geq 50\%$ (HFpEF), natomiast zidentyfikowano 11 prac odpowiadających na szerzej zdefiniowane pytanie kliniczne, zawierających możliwe do wyodrębnienia informacje dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w HFpEF:

- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny, innych inhibitorów SGLT2 i placebo w populacji pacjentów z niewydolnością serca – *Lan 2024*,
- 6 przeglądów systematycznych oceniających wyłącznie skuteczność inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z HFmrEF oraz HFpEF – *Banerjee 2023, Cheng 2023, Fukuta 2022, Ismayl 2023, Lou 2022, Treeware 2023*,
- 4 przeglądy systematyczne raportujące dane odnośnie bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z HFmrEF oraz HFpEF – *Cheema 2023, Starr 2024, Vaduganathan 2022, Wang 2022*, przy czym w przeglądach *Cheema 2023, Starr 2024* i *Vaduganathan 2022* przedstawiono również wyniki odnośnie skuteczności empagliflozyny u pacjentów z HFpEF.

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

W przeglądzie badań wtórnych uwzględniono zatem opracowania o szerzej zdefiniowanym przedmiocie analizy – ukierunkowane na ocenę całej klasy inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z HFmrEF i HFpEF lub u chorych z niewydolnością serca, bez względu na frakcję wyrzutową lewej komory. Jednak

każde z uwzględnionych w niniejszej analizie opracowań wtórnych umożliwiło identyfikację prób oceniających empagliflozynę w poszukiwanej populacji (HFpEF). Jedynym badaniem pierwotnym uwzględnionym we wszystkich analizowanych przeglądach było badanie z randomizacją *EMPEROR-Preserved*, które włączono również do analizy własnej i opisano szczegółowo w kolejnym rozdziale. Ze względu na różnice w datach wyszukiwania oraz kryteriach włączenia, w poszczególnych przeglądach zewnętrznych oraz we własnym przeglądzie badań pierwotnych uwzględniono jedynie główną publikację do badania – *Anker 2021* lub wspomnianą publikację oraz różną liczbę dodatkowych publikacji. Przy czym, z uwagi na późniejszą datę wyszukiwania i szerszy zakres ocenianych punktów końcowych, do analizy własnej włączono większą liczbę publikacji z tego badania, niż w omawianych przeglądach zewnętrznych. Dodatkowo, w odnalezionych przeglądach zidentyfikowano 6 innych badań pierwotnych, uwzględnionych jako próby oceniające empagliflozynę u pacjentów z HFpEF. Jednak żadne z tych badań nie spełniało kryteriów włączenia do analizy własnej.

- badanie *EMPERIAL-Preserved* – włączone do 3 przeglądów (*Cheema 2023, Fukuta 2022, Treewaree 2023*), badanie zidentyfikowane we własnym wyszukiwaniu systematycznym, wykluczone po analizie w pełnym tekście na podstawie predefiniowanego kryterium dotyczącego pierwszorzędowych punktów końcowych – badanie to nie zostało zaprojektowane do oceny wyników uznawanych za istotne klinicznie w populacji HF (biorąc pod uwagę I-rzędowy punkt końcowy) i nie miało mocy statystycznej odpowiedniej do oceny wspomnianych wyników; z uwagi na zgodność populacji i interwencji z kryteriami włączenia kluczowe informacje z badania *EMPERIAL-Preserved* zostały natomiast przedstawione w załączniku do analizy własnej, w ramach informacji uzupełniających,
- badanie *EMPA-REG OUTCOME* – włączone do 2 przeglądów (*Lan 2024, Lou 2022*), w ramach własnego wyszukiwania systematycznego wykluczone po analizie w pełnym tekście ze względu na niespełnienie kryterium odnośnie populacji – do badania kwalifikowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; rozpoznanie niewydolności serca nie było wymagane, natomiast do analizy własnej włączano tylko te badania, w których kryterium włączenia stanowiła obecność niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (dopuszczano badania przeprowadzone w szerszej populacji chorych z HFmrEF oraz HFpEF, pod warunkiem wyodrębnienia wyników dla poszukiwanej populacji),
- badanie *EMPULSE* – włączone do 1 przeglądu (*Cheng 2023*), we własnym przeglądzie systematycznym badanie wykluczone z powodu niespełnienia kryterium populacji – do badania włączano chorych z ostrą niewydolnością serca,

- badanie *EMPA-RESPONSE-AHF* – włączone do 1 przeglądu (*Cheng 2023*), badanie niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej ze względu na ocenę nieodpowiedniej populacji – pacjentów z ostrą niewydolnością serca,
- badanie *Pu 2022* – włączone do 1 przeglądu (*Lan 2024*), autorzy nie podali referencji do publikacji źródłowej, jednak biorąc pod uwagę dostępne informacje, w tym przeszukiwane przez autorów bazy danych oraz zastosowane kwerendy wyszukiwania oraz fakt, że próby nie uwzględniono w żadnym spośród pozostałych odnalezionych przeglądów, można przyjąć, że najprawdopodobniej jest to badanie opublikowane w języku chińskim),
- badanie *Ovchinnikov 2021* – włączone do 1 przeglądu (*Cheema 2023*), w ramach własnego wyszukiwania systematycznego badanie wykluczono ze względu na nieodpowiedni język – badanie opublikowane wyłącznie w języku rosyjskim.

Reasumując, włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszej analizie klinicznej.

Wśród włączonych opracowań wtórnych, jedynie w przeglądzie *Lan 2024* dostępne były szczegółowe, istotne dla niniejszej analizy wyniki odnośnie skuteczności ocenianej interwencji w poszukiwanej populacji – w ramach wykonanej przez autorów metaanalizy sieciowej oceniano empagliflozynę jako odrębną interwencję i porównywano ją z leczeniem standardowym + placebo (porównanie poszukiwane w analizie własnej) oraz z innymi inhibitorami SGLT2. W przeglądzie *Lan 2024* porównywano także oceniane interwencje pod kątem ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, chociaż wyniki dotyczące bezpieczeństwa były dostępne w bardzo ograniczonym zakresie (analizowano tylko jeden punkt końcowy). Jednak dane odnośnie bezpieczeństwa odnaleziono także w następujących przeglądach: *Cheema 2023*, *Starr 2024*, *Vaduganathan 2022* i *Wang 2022*.

Oprócz przeglądu *Lan 2024*, wyniki dotyczące skuteczności empagliflozyny w poszukiwanej populacji wyodrębniono również w publikacjach *Banerjee 2023*, *Cheng 2023*, *Fukuta 2022*, *Ismayl 2023*, *Lou 2022*, *Treewaree 2023* oraz w wymienionych powyżej publikacjach *Cheema 2023*, *Starr 2024* i *Vaduganathan 2022*. Jednak większość spośród tych opracowań miała na celu zbiorczą ocenę skuteczności całej klasy inhibitorów SGLT2, w obliczeniach i wnioskowaniu nie skupiono się na empagliflozynie jako na odrębnej interwencji, a w publikacjach wymieniono jedynie pojedyncze, istotne dla analizy własnej wyniki – przytoczono dane zaczerpnięte z publikacji źródłowych dla włączonych badań pierwotnych. Jedynie

w przeglądzie bez metaanalizy *Starr 2024* szerzej opisano empagliflozynę, jednak w publikacji tej podsumowano tylko wyniki włączonego do analizy własnej badania *EMPEROR-Preserved*, opisanego szczegółowo w kolejnym rozdziale. Biorąc pod uwagę, że wymienione przeglądy nie prezentują więc szczegółowo nowych wyników i wniosków dotyczących skuteczności empagliflozyny w populacji pacjentów z HFpEF, ich główną rolą w ramach analizy własnej jest dostarczenie informacji uzupełniających i wspierających wnioskowanie odnośnie skuteczności empagliflozyny oparte na przeglądzie *Lan 2024*. W związku z powyższym, odstąpiono od szczegółowego opisu tych przeglądów i w dalszej części rozdziału przedstawiono ich krótkie podsumowanie w kontekście wyników i wniosków pochodzących z przeglądu *Lan 2024*.

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

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

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 3 ¹	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 14	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Cheema 2023</i>	+	+	+/-	nd.	-	+	+	-	nd.	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Lan 2024</i>	-	-	+/-	nd.	-	+	+	-	nd.	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Starr 2024</i>	-	-	+/-	-	-	-	nd.	-	-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Vaduganathan 2022</i>	-	+	-	nd.	-	+	-	+	nd.	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Wang 2022</i>	+	-	+/-	nd.	-	+	+	+	nd.	-	Krytycznie niska wiarygodność

1 dodatkowe pytania, uznane za krytyczne wyłącznie w ocenie przeglądów, których głównym celem była ocena bezpieczeństwa, zgodnie z zaleceniami AMSTAR; oznaczenia w tabeli: „+” – spełniono, „-” – nie spełniono; „+/-” – częściowo spełniono; „nd.” – nie dotyczy.

Z uwagi na obecność więcej niż jednego kluczowego ograniczenia w ocenie AMSTAR2, wszystkie analizowane przeglądy systematyczne otrzymały ocenę „krytycznie niskiej wiarygodności”. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Lan 2024</p> <p><u>Cel:</u> porównanie efektów terapeutycznych poszczególnych inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z niewydolnością serca, z uwzględnieniem podgrup wyróżnionych w zależności od LVEF</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, China Biomedical Literature Service, VIP, WanFang (do 20 marca 2024) data wyszukiwania: do 20 marca 2024 <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <p>Przeszukano referencje odnalezionych publikacji</p> <p><u>Populacja:</u> wszyscy pacjenci spełniający aktualne kryteria rozpoznania niewydolności serca</p> <p><u>Interwencja:</u> inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, sotagliflozyna, kanagliflozyna, ipragliflozyna, ertugliflozyna)</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> złożony punkt końcowy: zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (CVD/HHF), hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgon sercowo-naczyniowy, zgon bez względu na przyczynę, złożony punkt końcowy obejmujący zdarzenia dot. układu moczowego i układu rozrodczego, odległość przebyta w teście 6-minutowego marszu, stężenie NT-proBNP, wynik w kwestionariuszu KCCQ, LAVi, wskaźnik E/e', LVMI, LVEDV, LVESV, LVEF, hematokryt</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>77 badań RCT, w tym jedno badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej: <i>EMPEROR-Preserved</i> (publikacja <i>Anker 2021</i>)</p>	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej, populacja pacjentów z HFpEF: porównanie EMPA vs placebo:</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: RR = 0,57 (95% CrI: 0,32; 1,02)² CVD/HHF: RR = 0,74 (95% CrI: 0,38; 1,42)³ Zgon sercowo-naczyniowy: RR = 0,74 (95% CrI: 0,34; 1,61)⁴ Zgon z dowolnej przyczyny: RR = 0,91 (95% CrI: 0,78; 1,06)⁵ <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Złożony punkt końcowy obejmujący zakażenia dróg moczowych oraz zakażenia narządów płciowych: RR = 1,37 (95% CrI: 1,15; 1,64)⁶ 	<p>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi inhibitorów SGLT2 nad placebo w odniesieniu do hospitalizacji z powodu niewydolności serca i/lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz zgonu z dowolnej przyczyny w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF \geq50%).</p> <p>Nie odnotowano znamiennych różnic w skuteczności poszczególnych inhibitorów SGLT2.</p> <p>Podobnie jak w innych populacjach, u pacjentów z HFpEF stosowanie inhibitorów SGLT2 jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń dróg moczowych i narządów płciowych, za co w znaczącym stopniu odpowiadają empagliflozyna i sotagliflozyna, a kanagliflozyna wydaje się bezpieczniejsza od sotagliflozyny.</p> <p>Istnieją pewne niewielkie różnice w skuteczności inhibitorów SGLT2 w zależności od wartości LVEF, jednak korzyści ze stosowania tej grupy leków obserwuje się u wszystkich pacjentów z niewydolnością serca, bez względu na frakcję wyrzutową.</p> <p>Pomimo zwiększonego ryzyka zakażeń dróg moczowych i narządów płciowych inhibitory SGLT2 mogą znacząco poprawić wyniki leczenia pacjentów z niewydolnością serca.</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>$ 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy systematyczne raportujące bezpieczeństwo EMPA w populacji pacjentów z HFpEF lub HFpEF/HFmrEF				
<p>Cheema 2023</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 u pacjentów z HFpEF lub HFmrEF na podstawie metaanalizy badań RCT</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> zadeklarowano brak źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukane bazy danych: CENTRAL, MEDLINE, Embase, clinicaltrials.gov data wyszukiwania: marzec 2023 <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy.</p> <p>Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.</p> <p>Przeszukano bibliografie zidentyfikowanych publikacji.</p> <p><u>Populacja:</u> HFpEF lub HFmrEF, dopuszczano badania przeprowadzone w populacji pacjentów z cukrzycą, w której wyróżniono podgrupę pacjentów z HFpEF lub HFmrEF</p> <p><u>Interwencja:</u> inhibitory SGLT2</p> <p><u>Komparator:</u> placebo lub leczenie standardowe</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> pierwszorzędowe: złożony punkt końcowy: zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca/wizyta w szpitalu w trybie pilnym z powodu niewydolności serca, zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizacja; drugorzędowe: zgon z dowolnej przyczyny, jakość życia (wg kwestionariusza KCCQ lub skali MLHF), AEs, SAEs, AEs specjalnego zainteresowania: hipotensja, hipoglikemia, kwasica ketonowa, AEs prowadzące do zakończenia leczenia, zakażenia dróg moczowych</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>14 badań RCT, w tym jedno badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej: <i>EMPEROR-Preserved</i> (publikacje: <i>Anker 2021</i>, <i>Filippatos 2022</i>)</p>	<p>Wyniki metaanalizy, populacja pacjentów z niewydolnością serca z LVEF \geq40%: porównanie inhibitory SGLT2 vs kontrola*:</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <p><u>Ogólne kategorie AEs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> AEs ogółem: <ul style="list-style-type: none"> Wyniki badania <i>EMPEROR-Preserved</i>, EMPA vs kontrola: 2574/2997 vs 2585/2991, RR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01) Wyniki metaanalizy 5 badań⁸: inhibitory SGLT2 vs kontrola: RR = 0,96 (95% CrI: 0,86; 1,08) SAEs: <ul style="list-style-type: none"> Wyniki badania <i>EMPEROR-Preserved</i>, EMPA vs kontrola: 1436/2997 vs 1543/2991, RR = 0,93 (95% CI: 0,88; 0,98) Wyniki metaanalizy 6 badań⁹: inhibitory SGLT2 vs kontrola: RR = 0,94 (95% CrI: 0,86; 1,02) <p><u>Poszczególne AEs szczególnego zainteresowania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Niedociśnienie <ul style="list-style-type: none"> Wyniki metaanalizy 4 badań¹⁰: inhibitory SGLT2 vs kontrola: RR = 1,22 (95% CrI: 1,04; 1,43), p = 0,0119 Hipoglikemia <ul style="list-style-type: none"> Wyniki metaanalizy 5 badań¹⁰: inhibitory SGLT2 vs kontrola: RR = 0,91 (95% CrI: 0,68; 1,23), p = 0,5389 	<p>Wyniki metaanalizy wskazywały na brak istotnych różnic pomiędzy inhibitorami SGLT2 i kontrolą w ryzyku występowanie AEs ogółem oraz ciężkich (<i>serious</i>) AEs.</p> <p>W ramach oceny zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania obserwowano istotnie większe ryzyko niedociśnienia i zakażeń dróg moczowych podczas stosowania inhibitorów SGLT2 w porównaniu do kontroli, co jest zgodne z danymi dostępnymi w literaturze.</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>$ 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Starr 2024</p> <p><u>Cel:</u> podsumowanie informacji na temat roli inhibitorów SGLT2 w leczeniu pacjentów z HFpEF na podstawie dostępnych danych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukane bazy danych: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library. zakres wyszukiwania: styczeń 2015 do 20 czerwca 2023 <p>Podano słowa kluczowe, nie podano kwerend wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <p>Przeszukano referencje odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z HFpEF</p> <p><u>Interwencja:</u> inhibitory SGLT2 (beksagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna, sotagliflozyna)</p> <p><u>Komparator:</u> nie podano informacji</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizacja, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgon z dowolnej przyczyny, MACE</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> kluczowe badania RCT (<i>pivotal</i>), metaanalizy</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>2 badania RCT, w tym jedno badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <i>EMPEROR-Preserved</i> + metaanaliza <i>Vaduganathan 2022</i></p>	<p>Wyniki badania <i>EMPEROR-Preserved</i>, populacja pacjentów z niewydolnością serca z LVEF $\geq 40\%$, porównanie EMPA vs placebo¹⁰:</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SAEs: 47,9% vs 51,6% AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 19,1% vs 18,4% Hipoglikemia¹¹: 2,4% vs 2,6% Niedociśnienie: 10,4% vs 8,6% Ostra niewydolność nerek: 12,1% vs 12,8% Kwasica ketonowa: 0,1% vs 0,2% Zakażenia dróg moczowych: 9,9% vs 8,1% Zakażenia narządów płciowych: 2,2% vs 0,7% Zgorzel Fourniera: nie raportowano Złamania: 4,5% vs 4,2% Amputacja: 0,5% vs 0,8% 	<p>Inhibitory SGLT2 są dobrze tolerowane, podczas ich stosowania obserwuje się niską częstość występowania zdarzeń niepożądanych, jednak nie powinny być stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 1, a bezpieczeństwo empagliflozyny w populacji pacjentów z HFREF z eGFR <20 ml/min/1,73 m² nie zostało zbadane.</p> <p>Podczas leczenia inhibitorami SGLT2 wskazane jest monitorowanie pacjentów pod kątem hipowolemii, niedociśnienia i niewielkiego pogorszenia czynności nerek oraz konieczności dostosowania dawki diuretyków.</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Vaduganathan 2022</p> <p><u>Cel:</u> ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na hospitalizacje związane z HF, śmiertelność i ogólny stan zdrowia w podgrupach pacjentów wyróżnionych względem istotnych klinicznie charakterystyk</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukane bazy danych: Pubmed/MEDLINE zakres wyszukiwania: 01.01.2015–01.06.2022 <p><u>Populacja:</u> HF (wyróżniono podgrupę HFmrEF/HFpEF oraz podgrupy wg LVEF)</p> <p><u>Interwencja:</u> inhibitory SGLT2</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zdarzenia sercowo-naczyniowe i nerkowe, ogólny stan zdrowia, zdarzenia niepożądane (AEs)</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT, ≥ 1000 pacjentów z HF</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>5 badań RCT, w tym jedno badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <i>EMPEROR-Preserved</i> (publikacje: <i>Anker 2021, Anker 2022, Butler 2022a, Packer 2021a, Packer 2021d</i>)</p>	<p>Wyniki badania <i>EMPEROR-Preserved</i>, populacja pacjentów z niewydolnością serca z LVEF ≥40%, porównanie EMPA vs placebo¹²:</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SAEs: 47,9% vs 51,6% amputacja: 0,5% vs 0,8% kwasica ketonowa: 0,1% vs 0,2% hipoglikemia: 2,4% vs 2,6% AEs nerkowe: 12,1% vs 12,8% 	<p>U chorych z niewydolnością serca z LVEF ≥40% dowolne ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w grupie pacjentów leczonych inhibitorem SGLT2 niż w grupie placebo.</p> <p>Inhibitory SGLT2 są bezpieczne i dobrze tolerowane, podczas ich stosowania u pacjentów z niewydolnością serca nie obserwuje się wysokiej częstości występowania SAEs oraz zdarzeń niepożądanych szczególnie zainteresowania.</p>
<p>Wang 2022</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektów terapeutycznych inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z HFpEF lub HFmrEF</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane data wyszukiwania: 15 listopada 2022 <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy.</p> <p>Podano informacje o restrykcjach językowych.</p> <p><u>Populacja:</u> HFpEF lub HFmrEF</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory SGLT2</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> złożony punkt końcowy: hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy, zgon z dowolnej przyczyny, zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, SAEs, AEs prowadzące do zakończenia leczenia</p>	<p>6 badań RCT, w tym jedno badanie dla EMPA, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <i>EMPEROR-Preserved</i> (publikacja <i>Anker 2021</i>)</p>	<p>Wyniki metaanalizy, populacja pacjentów z niewydolnością serca z LVEF ≥40%: porównanie inhibitory SGLT2 vs placebo:</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SAEs: <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs placebo (wyniki badania <i>EMPEROR-Preserved</i>): 1436/2996 vs 1543/2989, OR = 0,86 (95% CI: 0,78, 0,95) Inhibitory SGLT2 vs placebo (metaanaliza badań <i>EMPEROR-Preserved</i> i <i>DELIVER</i>¹³): OR = 0,89 (95% CrI: 0,83; 0,96)¹⁴ AEs prowadzące do zakończenia leczenia; 	<p>Wyniki metaanalizy wskazywały na istotnie mniejsze ryzyko SAEs podczas leczenia inhibitorami SGLT2 w porównaniu do placebo oraz brak różnic w ryzyku występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.</p> <p>Inhibitory SGLT2 są bezpieczne i dobrze tolerowane, nie obserwuje się nadmiernej częstości występowania SAEs podczas ich stosowania.</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<u>Rodzaj badań</u> : badania RCT lub analizy <i>post-hoc</i> do badań RCT <u>Ocena AMSTAR 2</u> : krytycznie niska wiarygodność		<ul style="list-style-type: none"> o EMPA vs placebo (wyniki badania <i>EMPEROR-Preserved</i>): 571/2996 vs 551/2989, OR = 1,04 (95% CI: 0,91, 1,19) o Inhibitory SGLT2 vs placebo (metaanaliza badań <i>EMPEROR-Preserved</i> i <i>DELIVER</i>¹³): OR = 0,96 (95% CrI: 0,83; 1,12)¹⁵ 	

- 1 w metaanalizie przeprowadzonej dla podgrupy pacjentów z HFpEF uwzględniono 3 badania, w których oceniano empagliflozynę w porównaniu do placebo: badanie *EMPEROR-Preserved* (publikacja *Anker 2021*), a także badanie *EMPA-REG OUTCOME*, w którym oceniano empagliflozynę w dawce 10 mg lub 25 mg w porównaniu do placebo (badanie nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na ocenę nieodpowiedniej populacji – kryterium włączenia do badania stanowiła obecność cukrzycy typu 2 i wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe; rozpoznanie niewydolności serca nie było wymagane i pacjenci z niewydolnością serca z EF $\geq 50\%$ stanowili podgrupę wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania) oraz badanie *Pu 2022* – badanie RCT oceniające empagliflozynę w dawce 10 mg w porównaniu do placebo w chirńskie populacji pacjentów z HFpEF (autorzy nie podali referencji do publikacji źródłowej, biorąc pod uwagę dostępne informacje, w tym przeszukiwane przez autorów bazy danych oraz zastosowane kwerydy wyszukiwania oraz fakt, że próby nie uwzględniono w żadnym spośród pozostałych odnalezionych przeglądów, można przyjąć, że najprawdopodobniej jest to badanie opublikowane w języku chirńskim);
- 2 hospitalizacja z powodu niewydolności serca: wskaźnik SUCRA dla EMPA: 74% (1. pozycja w rankingu, przed dapagliflozyną, sotagliflozyną, kanagliflozyną i placebo);
- 3 CVD/HHF: wskaźnik SUCRA dla EMPA: 44% (3. pozycja w rankingu, za sotagliflozyną i dapagliflozyną, przed placebo);
- 4 zgon sercowo-naczyniowy: wskaźnik SUCRA dla EMPA: 53% (3. pozycja w rankingu, za dapagliflozyną i sotagliflozyną, przed placebo);
- 5 zgon z dowolnej przyczyny: wskaźnik SUCRA dla EMPA: 71% (1. pozycja w rankingu, przed dapagliflozyną, sotagliflozyną i placebo);
- 6 w publikacji podano wyniki dla porównania placebo vs EMPA: RR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87), złożony punkt końcowy obejmujący zakażenia dróg moczowych oraz zakażenia narządów płciowych: wskaźnik SUCRA dla EMPA: 44% (3. pozycja w rankingu, za kanagliflozyną i placebo, przed dapagliflozyną i sotagliflozyną);
- 7 leczenie standardowe lub placebo;
- 8 badania: *EMPEROR-Preserved* (empagliflozyna 10 mg 1 × dz. vs placebo), *EMPERIAL* (empagliflozyna 10 mg 1 × dz. vs placebo), *EXCEED* (ipragliflozyna vs leczenie standardowe), *MUSCAT-HF* (luseogliflozyna 2,5 mg 1 × dz. vs Voglibose 3 × 0,2 mg), *The PRESERVED-HF* (dapagliflozyna 10 mg vs placebo);
- 9 badania: *EMPEROR-Preserved* (empagliflozyna 10 mg 1 × dz. vs placebo), *EMPERIAL* (empagliflozyna 10 mg 1 × dz. vs placebo), *EXCEED* (ipragliflozyna vs leczenie standardowe), *The PRESERVED-HF* (dapagliflozyna 10 mg vs placebo), *CANONICAL* (kanagliflozyna 100 mg 1 × dz. vs leczenie standardowe), *DELIVER* (dapagliflozyna 10 mg 1 × dz. vs placebo);
- 10 w publikacji nie podano informacji, jakie badania zostały uwzględnione w metaanalizie;
- 11 definiowana jako stężenie glukozy we osoczu: ≤ 70 mg/dl lub konieczność pomocy innych osób.
- 12 autorzy przeglądu nie przeprowadzili metaanalizy dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z HFpEF/HFmrEF, ze względu na różnice w raportowaniu i definiowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy badaniami uwzględnionymi w opracowaniu (*EMPEROR-Preserved*, *DELIVER*);
- 13 w badaniu *DELIVER* porównywano dapagliflozynę vs placebo;
- 14 metaanaliza przeprowadzona za pomocą modelu *fixed*;
- 15 metaanaliza przeprowadzona za pomocą modelu *random*.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Jak wspomniano na wstępie, nie odnaleziono przeglądów systematycznych ukierunkowanych wyłącznie na ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w leczeniu pacjentów z HFpEF. Jednak w ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny – *Lan 2024*, w którym przedstawiono wyniki wykonanej przez autorów metaanalizy sieciowej porównującej poszczególne inhibitory SGLT2 pomiędzy sobą oraz względem kontroli (leczenie standardowe lub placebo), w tym dla poszukiwanego w niniejszej analizie porównania empagliflozyny vs placebo. Zgodnie z przyjętym przez autorów planem, ocenianą populację stanowili wszyscy pacjenci spełniający kryteria rozpoznania niewydolności serca, jednak zaplanowano wykonanie także odrębnych analiz dla pacjentów z HFpEF (LVEF $\geq 50\%$) oraz HFrEF (LVEF $< 50\%$). Do przeglądu włączono 77 badań RCT, w tym 3 próby, w których dostępne były wyniki odnośnie empagliflozyny stosowanej w leczeniu pacjentów z HFpEF: *Emperor-Preserved*, *EMPA-REG OUTCOME*, *Pu 2022*. Największe spośród wymienionych badań – *EMPEROR-Preserved*, włączono również do analizy własnej i opisano szczegółowo w kolejnym rozdziale. Pozostałe 2 badania to: próba *EMPA-REG OUTCOME*, zidentyfikowana we własnym wyszukiwaniu systematycznym i wykluczona po analizie pełnych tekstów ze względu na niespełnienie kryterium odnośnie populacji (do badania włączano pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; rozpoznanie niewydolności serca nie było wymagane) oraz badanie *Pu 2022* (autorzy nie podali referencji do publikacji źródłowej, jednak biorąc pod uwagę dostępne informacje, w tym przeszukiwane przez autorów bazy danych i zastosowane kwerendy wyszukiwania oraz fakt, że próby nie uwzględniono w żadnym spośród pozostałych odnalezionych przeglądów, można przyjąć, że najprawdopodobniej jest to badanie opublikowane w języku chińskim).

W ramach metaanaliz wykonanych przez autorów przeglądu *Lan 2024* uwzględniono pacjentów leczonych empagliflozyną niezależnie od dawki, jednak należy zaznaczyć, że zdecydowana większość spośród analizowanych chorych z HFpEF stosowała EMPA w dawce 10 mg raz dziennie (było to jedyne dawkowanie dopuszczone w najbardziej licznych badaniach *EMPEROR-Preserved*, $N = 4013$ oraz w badaniu *Pu 2022*, $N = 123$), a empagliflozyną w dawce 25 mg leczono stosunkowo niewielu chorych (jedynie w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, $N = 208$, dopuszczano leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg lub 25 mg). Wyniki metaanalizy wskazują na niższe ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca podczas leczenia empagliflozyną w porównaniu do placebo, chociaż obserwowana różnica nie była znamienna statystycznie, $RR = 0,74$ (95% CrI: 0,38; 1,42). Przy uwzględnieniu poszczególnych składowych wspomnianego złożonego punktu końcowego, można zauważyć, że korzystny efekt empagliflozyny był większy w odniesieniu do hospitalizacji z powodu niewydolności serca, $RR = 0,57$ (95% CrI: 0,32; 1,02), a nieco mniejszy dla zgonu sercowo-naczyniowego, $RR = 0,74$ (95% CrI:

0,34; 1,61). Ponadto, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy empagliflozyną oraz placebo w odniesieniu do ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny, RR = 0,91 (95% CrI: 0,78; 1,06). Kolejną kwestią odnotowaną w wykonanych analizach był brak znamienych różnic w skuteczności poszczególnych inhibitorów SGLT2 u pacjentów z HFpEF. W ramach analizy bezpieczeństwa odnotowano istotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych dotyczących układu moczowego lub rozrodczego podczas terapii empagliflozyną w porównaniu do placebo u chorych z niewydolnością serca z LVEF \geq 40%. Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że pomimo zwiększonego ryzyka zakażeń dróg moczowych i narządów płciowych inhibitory SGLT2 mogą znacząco poprawić wyniki leczenia pacjentów z niewydolnością serca, a korzyści ze stosowania tej grupy leków obserwuje się u wszystkich pacjentów z HF, bez względu na frakcję wyrzutową.

Wyniki pozostałych włączonych przeglądów wskazują na zbliżone wnioski odnośnie skuteczności inhibitorów SGLT2, w tym także empagliflozyny. Wśród pacjentów z HFpEF obserwowano istotnie niższe ryzyko CVD/HHF podczas leczenia inhibitorami SGLT2 w porównaniu do leczenia standardowego +/- placebo (*Cheng 2023, Starr 2024, Vaduganathan 2022*), za ten efekt odpowiadała przede wszystkim redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w mniejszym stopniu redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, dla którego różnice nie osiągnęły istotności statystycznej (*Banerjee 2023, Cheema 2023, Fukuta 2022, Ismayl 2023, Lou 2022, Starr 2024, Treewaree 2023*) lub były na granicy istotnej statystycznej (*Vaduganathan 2022*). Odnotowano pewne różnice w skuteczności empagliflozyny w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory (*Cheng 2023, Ismayl 2023, Fukuta 2022, Lou 2022*), efekt był największy u pacjentów z LVEF 45-65% (*Fukuta 2022*), jednak korzyści z terapii inhibitorami SGLT2 obserwowano u wszystkich chorych z niewydolnością serca, bez względu na wartość LVEF (*Starr 2024, Treewaree 2023, Vaduganathan 2022*), dlatego stosowanie tej grupy leków jest wskazane u wszystkich pacjentów z niewydolnością serca (*Ismayl 2023, Vaduganathan 2022*).

Jak wspomniano powyżej, w przeglądzie *Lan 2024* informacje odnośnie bezpieczeństwa empagliflozyny przedstawiono w bardzo ograniczonym zakresie (w analizach uwzględniono tylko jeden punkt końcowy). Bezpieczeństwo oceniano również w 4 opracowaniach wtórnych włączonych do niniejszej analizy – *Cheema 2023, Starr 2024, Vaduganathan 2022* i *Wang 2022*. Publikacje *Cheema 2023* i *Wang 2022* to przeglądy systematyczne z metaanalizą, w których oceniano efekty terapeutyczne, w tym bezpieczeństwo, inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z LVEF \geq 40% na podstawie badań RCT. W przeglądzie *Cheema 2023* analizowano ryzyko występowania ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych AEs, uznawanych za zdarzenia szczególnego zainteresowania dla inhibitorów SGLT2, takich jak hipoglikemia, kwasica ketonowa, niedociśnienie czy zakażenia dróg moczowych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy inhibitorami SGLT2 i kontrolą (leczenie standardowe) w ryzyku

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>$ 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich (*serious*) AEs. W ramach oceny zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zaobserwowano istotnie większe ryzyko niedociśnienia i zakażeń dróg moczowych podczas stosowania inhibitorów SGLT2 w porównaniu do kontroli, co jest zgodne z danymi dostępnymi w literaturze. Z kolei, w przeglądzie *Wang 2022* w ramach analizy bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 uwzględniono ocenę ryzyka SAEs i AEs prowadzących do zakończenia leczenia. Wyniki metaanalizy wykonanej przez autorów przeglądu wskazywały na istotnie mniejsze ryzyko SAEs podczas leczenia inhibitorami SGLT2 w porównaniu do placebo oraz brak różnic w ryzyku występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. Odnotowane wyniki wskazują, że u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową, inhibitory SGLT2 są bezpieczne i dobrze tolerowane, przy stosunkowo niskim ryzyku występowania ciężkich (*serious*) AEs.

Publikacja *Vaduganathan 2022* to przegląd systematyczny, w którym zaplanowano wykonanie metaanalizy dwóch badań oceniających inhibitory SGLT2 w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową – *DELIVER* i *EMPEROR-Preserved*. Ze względu na różnice dotyczące raportowania i definiowania zdarzeń niepożądanych w wymienionych badaniach, wykonanie metaanalizy dla punktów końcowych bezpieczeństwa uznano za niezasadne i w publikacji przedstawiono jedynie wyniki odnalezione w publikacjach źródłowych dla analizowanych w badaniach (dla empagliflozyny – wyniki badania *EMPEROR-Preserved*). Pozostałe badania włączone do przeglądu oceniały inhibitory SGLT2 w populacjach innych niż poszukiwania, nie były istotne dla niniejszej analizy. Kolejną publikacją, w której przedstawiono informacje odnośnie bezpieczeństwa empagliflozyny w populacji pacjentów z niewydolnością serca z LVEF $\geq 40\%$ był przegląd systematyczny bez metaanalizy *Starr 2024*, w którym również przytoczono wyniki badania *EMPEROR-Preserved*. W oparciu o wyniki przeglądów *Vaduganathan 2022* i *Starr 2024*, podsumowujących informacje zaczerpnięte z badania *EMPEROR-Preserved* można więc stwierdzić, że empagliflozyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów z HFpEF lub HFmrEF, podczas jej stosowania nie obserwuje się wysokiej częstości występowania SAEs oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania. Dodatkowo, autorzy opisywanych przeglądów wskazują, że podczas leczenia inhibitorami SGLT2 wskazane jest monitorowanie pacjentów pod kątem hipowolemii, niedociśnienia i niewielkiego pogorszenia czynności nerek oraz konieczności dostosowania dawki diuretyków (*Starr 2024*), inhibitory SGLT2 nie powinny być stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 1, a bezpieczeństwo empagliflozyny w populacji pacjentów z HFrEF z eGFR < 20 ml/min/1,73 m² nie zostało zbadane (*Vaduganathan 2022*).

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

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją spełniające kryteria włączenia. Zidentyfikowane badanie *EMPEROR-Preserved* było międzynarodową, wielośrodkową próbą kliniczną III fazy, randomizowaną, podwójnie zaślepioną, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, kontynuujących leczenie standardowe. Populacja ITT badania *EMPEROR-Preserved* obejmowała pacjentów z LVEF >40%, jednak przeprowadzono także zaplanowane protokołem analizy w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF. Kompleksową, predefiniowaną analizę przeprowadzono dla subpopulacji chorych z LVEF \geq 50%, a najważniejsze wyniki były dostępne również dla podgrupy z LVEF >50%.

Pierwotne, niepublikowane w innych pracach wyniki z badania *EMPEROR-Preserved* zidentyfikowano także w publikacjach z badania *EMPEROR-Pooled*, stanowiącego predefiniowaną w protokole badania *EMPEROR-Preserved* i uwzględnioną w planie analizy statystycznej badania *EMPEROR-Preserved*, prospektywną metaanalizę indywidualnych danych pacjentów (ang. *patient-level pooled analysis*) z HF włączonych do badań z randomizacją *EMPEROR-Preserved* (pacjenci z HFpEF, zdefiniowaną jako LVEF >40%) i *EMPEROR-Reduced* (pacjenci z HFrEF, zdefiniowaną jako LVEF \leq 40%).

Główne wyniki badania *EMPEROR-Preserved*, uzyskane w populacji ITT, opisano w publikacji *Anker 2021*, a predefiniowanej analizie w subpopulacji z wyjściową wartością LVEF \geq 50% poświęcono odrębny artykuł – *Anker 2022a*. Protokół badania *EMPEROR-Preserved* udostępniono w wersji pełnej jako załącznik do głównej publikacji (*Anker 2021*), a jego główne założenia zaprezentowano ponadto w odrębnej publikacji (*Anker 2019*). W odrębnej pracy (*Anker 2020*) szczegółowej analizie poddano wyjściową charakterystykę pacjentów. Z kolei założenia metodologiczne badania *EMPEROR-Pooled* opisano w publikacji *Packer 2020*. W pozostałych publikacjach włączonych do przeglądu (*Anker 2022b*, *Böhm 2023*, *Butler 2022a*, *Butler 2022b*, *Butler 2022c*, *Ferreira 2022a*, *Ferreira 2022b*, *Ferreira 2024*, *Filippatos 2022*, *Packer 2020*, *Packer 2021a*, *Packer 2021b*, *Packer 2021c*, *Packer 2021d*, *Rastogi 2024*, *Siddiqi 2023* i abstrakt konferencyjny *Yousef 2022*) zidentyfikowano wyniki dla dodatkowych punktów końcowych ocenionych w subpopulacji pacjentów z LVEF \geq 50% – wspomniane prace powstały jako analizy w ramach protokołu badania *EMPEROR-Preserved* lub *EMPEROR-Pooled* (z którego również ekstrahowano

wyłącznie dane pacjentów z populacji badania *EMPEROR-Preserved*). Badanie *EMPEROR-Preserved* zarejestrowano w bazach *ClinicalTrials.gov* (NCT03057951) i *EudraCT* (2016-002278-11).

W badaniu *EMPEROR-Preserved* pacjentów przydzielono 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+SoC) lub placebo (placebo+SoC). Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*, a leczenie pacjentów trwało do czasu zakończenia badania, który został zaplanowany na moment po wystąpieniu określonej wcześniej w protokole minimalnej liczby zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego.

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

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

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

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

Charakterystyka	Opis†
Hipoteza badawcza	<p>Trzy hipotezy typu <i>superiority</i> testowane hierarchicznie[^], w następującej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (kwalifikowany) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (kwalifikowana) [I-rzędowy punkt końcowy] ▪ całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszych i kolejnych; kwalifikowanych) [pierwszy II-rzędowy punkt końcowy]
Jardiance (empagliflozyna)	<p>w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA</p>

Charakterystyka	Opis†
	<ul style="list-style-type: none"> średnioroczna zmiana wartości eGFR (wg wzoru CKD-EPI) względem wartości wyjściowej [drugi II-rzędowy punkt końcowy]
Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	IIA/5 (R2; B2; W1)
Okres obserwacji	<p>Każdy pacjent był obserwowany przez co najmniej 6 miesięcy, do wystąpienia predefiniowanego pierwszo- lub drugorzędowego punktu końcowego w okresie trwania badania.</p> <p>Mediana okresu obserwacji[§]: 26,2 mies. (IQR: 18,1; 33,1)</p>
Moc statystyczna (analizy w populacji ITT)	<p>Oszacowano, że uzyskanie mocy 90%, przy poziomie istotności statystycznej 0,05 w teście obustronnym i oczekiwanej różnicy ryzyka względnego o wielkości 20 p.p. (HR = 0,80) na korzyść empagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, będzie wymagało wystąpienia co najmniej 841 zdarzeń pierwszorzędnego punktu końcowego. Przy dodatkowych założeniach dotyczących tempa występowania zdarzeń, czasu trwania rekrutacji i obserwacji oszacowano, że uzyskanie w planowanym okresie badania oczekiwanej liczby zdarzeń wymaga uwzględnienia około 5750 pacjentów (ok. 2875 osób na grupę).</p> <p>Liczba pacjentów ostatecznie zakwalifikowanych do badania i poddanych randomizacji (N = 5988), liczba odnotowanych zdarzeń (n = 926), jak i obserwowany efekt empagliflozyny w ocenie I-rzędowego punktu końcowego (HR = 0,79) były zgodne z opisanymi wyżej założeniami protokołu.</p>
Liczebność grup (EMPA+SoC vs placebo+SoC)	<p>Populacja ITT: (2997 vs 2991)</p> <p>Subpopulacja z LVEF \geq50%: (2002 vs 4005)</p> <p>Subpopulacja z LVEF >50%: 3501 (bd. Vs bd.)</p>
	<p><u>Analiza skuteczności:</u></p> <p>analiza ITT, w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; w przypadkach niektórych punktów końcowych analizowanych jako zmienne ciągłe wykorzystywano wyłącznie wyniki z okresu leczenia (ang. <i>on-treatment data</i>), a w analizie wyników ocenianych skalami punktowymi – wyniki pacjentów, dla których ocena była dostępna w analizowanych punktach obserwacji‡</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <p>w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (mITT)</p> <p><u>Analizy w subpopulacjach:</u></p> <p>w protokole badania predefiniowano analizy skuteczności w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność cukrzycy; wiek; płeć; rasę; BMI; eGFR; SBP; migotanie lub trzepotanie przedsionków w historii medycznej; LVEF; hospitalizację z powodu niewydolności serca w ostatnim roku; klasę NYHA; stężenie NT-proBNP; stężenie kwasu moczowego; stosowanie leków z grupy ACEi, ARB lub ARNi; stosowanie leków z grupy MRA; oraz analizy bezpieczeństwa (wybrane punkty końcowe) w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność cukrzycy; obecność stanu przedcukrzycowego; wiek; płeć; region; przynależność etniczną; rasę; eGFR; SBP; stosowanie leków z grupy ACEi, ARB lub ARNi; stosowanie leków moczopędnych</p> <p><u>Analizy wrażliwości:</u></p> <p>ocena I-rzędowego punktu końcowego i kluczowych II-rzędowych oraz innych, wybranych II-rzędowych punktów końcowych wg zróżnicowanych założeń dotyczących współzmiennych w modelu regresji, definicji uwzględnianych zdarzeń, imputacji brakujących wyników i wyboru modelu regresji, w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, uwzględniając zdarzenia, które wystąpiły do 30 dni po zakończeniu leczenia</p>
Liczba ośrodków	622 ośrodki w 23 krajach, w tym 35 w Polsce
Sponsor	Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Niemcy) i Eli Lilly and Company (Indianapolis, USA)

† na podstawie informacji zawartych w publikacjach *Anker 2019*, *Anker 2021* i protokole badania (opublikowanym w załączeniu do *Anker 2021*);

§ data odcięcia danych: 26.04.2021;

‡ szczegółowe informacje dotyczące typu zastosowanej analizy zamieszczono w podrozdziałach zawierających wyniki oceny poszczególnych parametrów skuteczności i bezpieczeństwa;

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- [^] w protokole badania zaplanowano również weryfikację kolejnych hipotez w hierarchii – w ramach badania *EMPEROR-Pooled*, stanowiącego metaanalizę indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań z randomizacją *EMPEROR-Preserved* i *EMPEROR-Reduced* (populacja chorych z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową); z uwagi na kryteria włączenia dotyczące populacji (HFpEF) do analizy własnej włączono publikacje z metaanalizy *EMPEROR-Pooled*, ale ekstrakcji z tych prac do AKL podlegały wyłącznie pierwotne wyniki uzyskane u pacjentów z badania *EMPEROR-Preserved*, które były dostępne dla subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ lub $>50\%$ lub wyniki oceny bezpieczeństwa w populacji ITT badania *EMPEROR-Preserved* (o ile nie były dostępne w pierwotnych publikacjach z badania *EMPEROR-Preserved*);
- ^{*} I-rzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia [kwalifikowanego] zgonu z przyczyny CV lub kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF); czas do zgonu z przyczyny CV; czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF; całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) [kwalifikowanych] hospitalizacji z powodu HF; średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. *renal slope*)

Na etapie screeningu oceniono 11583 pacjentów pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z badania. Najczęściej niespełniane kryterium włączenia stanowiły przyjęte minimalne wartości stężenia NT-proBNP (nie spełniło ich 77,8% ocenianych pacjentów, niepoddanych randomizacji). Ostatecznie do badania zakwalifikowano 5988 osób, które losowo przydzielono losowo do grupy EMPA+SoC (n = 2997) lub do grupy kontrolnej – placebo+SoC (n = 2991). Zaplanowane leczenie rozpoczęło i ukończyło 76,7% i 76,56% pacjentów poddanych randomizacji, odpowiednio w grupach empagliflozyny i placebo. Częstość dyskontynuacji terapii była porównywalna w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC (23,2% vs 23,4%), a występowanie poszczególnych przyczyn przerwania leczenia – zrównoważone pomiędzy grupami. Głównymi przyczynami przerwania leczenia były zdarzenie niepożądane inne niż zgon (10,9% vs 10,3%) oraz wola pacjenta (9,5% vs 10,2%). Wskaźniki kompletności obserwacji były bardzo wysokie w obu porównywanych grupach: wyniki obserwacji w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego były znane w przypadku, odpowiednio, 97,2% i 96,9% pacjentów w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC, a końcowy status przeżycia – u 99,4% chorych w każdej z grup. Przepływ pacjentów w badaniu *EMPEROR-Preserved* został podsumowany w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *EMPEROR-Preserved*[†].

Populacja	EMPA+SoC	Placebo+SoC	
Pacjenci poddani screeningowi, n	11 583		
Pacjenci poddani randomizacji, n (%)	2997 (100%)	2991 (100%)	
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie, n (%)	2996 (99,97%)*	2989 (99,93%)*	
Pacjenci, którzy ukończyli zaplanowane leczenie, n (%)	2300 (76,7%)*	2290 (76,56%)*	
Pacjenci, którzy przegrali leczenie, n (%)	696 (23,2%)	699 (23,4%)	
Przyczyny przerwania leczenia, n (%)	• AE nieprowadzące do zgonu	326 (10,9%*)	309 (10,3%*)
	• decyzja pacjenta	284 (9,5%*)	304 (10,2%*)
	• inne	85 (2,8%*)	80 (2,7%*)
	• <i>bd.</i>	1 (0,03%*)	6 (0,20%*)
Pacjenci z dostępnym, końcowym wynikiem obserwacji przeżycia, n (%)	2980 [^] (99,4%)*	2972 [^] (99,4%)*	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC	Placebo+SoC	
Pacjenci z kompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego, n (%)	2913 (97,2%)*	2903 (96,9%)*	
Pacjenci z niekompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego, n (%) [#]	84 (2,8%*)	88 (2,94%*)	
Przyczyny niekompletności obserwacji w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego, n (%)	• wycofanie zgody przez pacjenta	27 (0,9%*)	25 (0,84%*)
	• zamknięcie ośrodka uczestniczącego w badaniu	8 (0,3%*)	15 (0,50%*)
	• ograniczenie zgody do rejestracji końcowego statusu przeżycia [‡]	25 (0,8%*)	33 (1,10%*)
	• utrata z obserwacji	24 (0,8%*)	15 (0,50%*)

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

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

‡ pacjenci, którzy przedwcześnie przerwali leczenie w ramach badania, ale udzielili zgody na pobranie informacji o końcowym statusie przeżycia;

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

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

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

Tabela 9. Ocena jakości badania *EMPEROR-Preserved* w skali Jadad[†].

Charakterystyka	Komentarz	Ocena
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1 Zaślepiena randomizacja komputerowa przy użyciu IRT (z ang. <i>Interactive Response Technology</i>) Randomizacja blokowa Stratyfikacja: region (Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa, Azja, inne); obecność cukrzycy; eGFR (<60 / ≥60 ml/min/1,73 m ²); LVEF (<50% / ≥50%)	2/2
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie: zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych. W zależności od randomizacji pacjenci otrzymywali tabletki zawierające empagliflozynę lub imitujące empagliflozynę tabletki placebo.	2/2
Wykluczenia	Podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania	1/1

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

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

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

Proces randomizacji został przeprowadzony centralnie z wykorzystaniem systemu komputerowego i z zachowaniem utajnienia alokacji. Pacjentów przydzielano do poszczególnych grup w stosunku 1:1 wykorzystując randomizację blokową. Zastosowano też stratyfikację względem regionu (Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa, Azja, inne) oraz wyjściowych obecności cukrzycy, wydolności nerek w postaci wartości eGFR (<60, >60 ml/min/1,73 m²) i LVEF (<50% i ≥50%). Przedstawiona przez autorów tabela z wyjściowymi charakterystykami pacjentów obu grup potwierdza skuteczną randomizację uczestników badania w zakresie przedstawionych zmiennych. W efekcie ryzyko błędu systematycznego związanego z tą domeną oceniono jako niskie.

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

Wyniki dla obiektywnie zdefiniowanego I-rzędowego punktu końcowego oraz dla zdefiniowanych szczegółowo zdarzeń niepożądanych były dostępne dla większości pacjentów. Pacjenci z kompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego stanowili 97,2% grupy EMPA+SoC i 96,9% grupy placebo+SoC w populacji ITT. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 24 (0,8%) i 14 (0,5%) chorych. W przypadku wpływu objawów choroby na jakość życia oceniono przy użyciu zwalidowanego kwestionariusza KCCQ zarówno w grupie EMPA+SoC, jak i placebo+SoC część danych była

Jardiance (empagliflozyna)

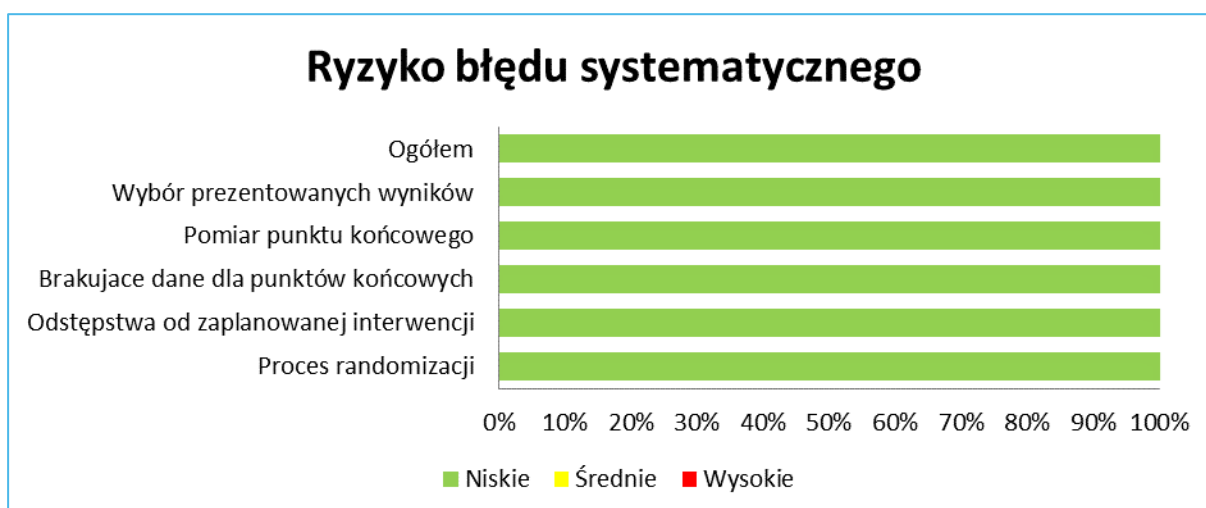
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

niedostępna. Dane dla oceny jakości życia były dostępne odpowiednio dla 2817 (94%) i 2846 (95%) pacjentów. Większość brakujących danych prawdopodobnie nie zależała od ich rzeczywistej wartości (zgony i brak odpowiedniego czasu udziału w badaniu z powodu jego zakończenia). Podsumowując, ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych, jak i metod pomiar punktów końcowych, oceniono jako niskie.

W odniesieniu do selektywnego raportowania wyników ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie. Wyniki liczbowe poddane ocenie zostały wybrane i zaprezentowane zgodnie z wcześniej zaplanowanym sposobem w protokole, w tym w zaplanowanych wcześniej punktach czasowych.

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

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



Analiza w podgrupach wyróżnionych wg wyjściowej wartości LVEF dla najważniejszych punktów końcowych skuteczności była analizą predefiniowaną w protokole badania. Subpopulacją w pełni odpowiadającą wnioskowanej populacji pacjentów jest podgrupa chorych z LVEF >50% (pacjenci z LVEF = 50% są już obecnie uprawnieni do refundacji empagliflozyny), jednak bardziej kompleksowa, predefiniowana analiza przeprowadzona została dla bardzo zbliżonej podgrupy z LVEF ≥50%. Przeprowadzona procedura randomizacji uwzględniała stratyfikację pacjentów według wartości LVEF (<50% / ≥50%), co zwiększa wiarygodność kluczowej z punktu widzenia analizowanego problemu decyzyjnego analizy w podgrupie pacjentów z LVEF ≥50%. Z uwagi na zróżnicowany zakres danych dostępnych dla wymienionych podgrup oraz wyższą wiarygodność analizy w subpopulacji z LVEF ≥50%, w analizie własnej uwzględniono obie

wspomniane subpopulacje. Należy przy tym mieć na uwadze, że liczebność grup zapewniająca odpowiednią moc statystyczną w analizach głównych wyników skuteczności, była szacowana dla populacji ITT. Podgrupa chorych z LVEF $\geq 50\%$ stanowiła 66,9% populacji ITT badania (4005 na 5988 pacjentów poddanych randomizacji do grup), a podgrupa z LVEF $>50\%$ – 58,5% populacji ITT (3501 pacjentów), wobec czego brak istotności statystycznej porównań EMPA+SoC vs placebo+SoC może wynikać z obniżonej mocy statystycznej, a nie z braku rzeczywistego efektu – co należy uwzględnić w interpretacji wyników. Z uwagi na obniżoną moc statystyczną analiz w podgrupach, do prezentowanego przeglądu ekstrahowano zarówno wynik uzyskany w podgrupach z LVEF $\geq 50\%$ (prezentowany, dla porównania, razem z wynikami dla podgrupy dopełniającej) i z LVEF $>50\%$, jak również wynik oceny tego samego punktu końcowego uzyskany w populacji ITT. W populacji ITT przedstawiono również wyniki oceny bezpieczeństwa, ze względu na brak takiej oceny w poszukiwanej podgrupie.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

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

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

Kryteria wykluczenia obejmowały wybrane choroby układu sercowo-naczyniowego (z uwzględnieniem objawowego niedociśnienia tętniczego) lub stosowane z ich powodu leczenie, które mogły zwiększać nieprzewidywalność przebiegu klinicznego u pacjenta, nieleczone lub niewystarczająco kontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego oraz inne, istotne choroby współistniejące (w tym eGFR <20 ml/min/1,73 m²). Autorzy uzasadnili zastosowane kryteria wykluczenia stwierdzeniem, że wymienione stany mogą wpływać na rokowanie pacjentów niezależnie od przewlekłej niewydolności serca, zmieniać przebieg choroby podstawowej lub modyfikować tolerancję leczenia stosowanego w ramach badania. Dodatkowo wśród kryteriów wykluczenia znajdowały się stany stanowiące potencjalne ryzyko dla bezpieczeństwa pacjentów w czasie trwania badania, ograniczające ich pełne uczestnictwo w badaniu lub utrudniające możliwość interpretacji wyników badania.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania *EMPEROR-Preserved*[†].

Kryteria	Opis
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat[^] ▪ Mężczyźni i kobiety; w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – gotowość i możliwość stosowania skutecznej antykoncepcji ▪ Przewlekła niewydolność serca (HF) zdiagnozowana ≥ 3 miesiące przed wizytą skryningową, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny ▪ Przewlekła niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, zdefiniowana jako LVEF $>40\%$, przy braku jakiegokolwiek wcześniejszego wyniku oceny LVEF $\leq 40\%$ w stanie stabilnym ▪ Podwyższone stężenie NT-proBNP w ocenie centralnej: >300 pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub >900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków ▪ Obecność ≥ 1 dowodu HF spośród poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – choroba strukturalna serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost mięśnia lewej komory serca) udokumentowana w badaniu echokardiograficznym podczas wizyty lub w 6-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową – udokumentowana hospitalizacja z powodu HF w 12-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową (wymagano by niewydolność serca była główną przyczyną hospitalizacji) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie doustnych leków moczopędnych, jeżeli zostały pacjentowi zalecone zgodnie z miejscowymi wytycznymi i uznaniem badacza, w stabilnym schemacie dawkowania, utrzymanym przez ≥ 1 tydzień poprzedzający randomizację ▪ BMI <45 kg/m² podczas wizyty skryningowej ▪ Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroby układu sercowo-naczyniowego lub ich leczenie, które mogą zwiększać nieprzewidywalność lub modyfikować przebieg kliniczny, niezależnie od przewlekłej niewydolności serca: <ul style="list-style-type: none"> – zawał serca, CABG lub inna duża operacja kardiologiczna, udar mózgu lub TIA w ciągu 90 dni poprzedzających wizytę skryningową – stan po transplantacji serca lub obecność na liście oczekujących na transplantację serca; wszczepione LVAD – kardiomiopatia wskutek chorób naciekowych, spichrzeniowych, dystrofii mięśniowych, odwracalnych przyczyn, przerostowa lub znane zaciskające zapalenie osierdzia – poważna wada zastawkowa serca, która w okresie badania mogłaby wymagać leczenia operacyjnego – ostra, zdekompensowana niewydolność serca wymagająca dożylnego leczenia diuretykami, lekami inotropowymi, rozszerzającymi naczynia lub wszczepienia LVAD w okresie tygodnia poprzedzającego 55skryning oraz w okresie skryningu do momentu randomizacji – wszczepienie ICD w ciągu 3 miesięcy poprzedzających 55skryning – stosowanie CRT <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nielezione lub niewystarczająco kontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego, które mogłyby modyfikować przebieg przewlekłej niewydolności serca lub tolerancję leków stosowanych w badaniu: – migotanie lub trzepotanie przedsionków serca ze spoczynkową częstością rytmu serca >110 uderzeń/min w EKG wykonanym podczas wizyty skryningowej – SBP ≥ 180 mmHg podczas wizyty w dniu randomizacji; pacjenci z SBP 151-179 mmHg mogli być włączani do badania pod warunkiem przyjmowania ≥ 3 leków hipotensyjnych – objawowe niedociśnienie tętnicze i/lub SBP < 100 mmHg podczas wizyty skryningowej lub w dniu randomizacji <ul style="list-style-type: none"> ▪ Istotne medycznie choroby współistniejące, które mogłyby modyfikować przebieg kliniczny niezależnie od HF:

Kryteria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> – przewlekła choroba płuc wymagająca domowej tlenoterapii, doustnej terapii glikokortykosteroidami lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub inna istotna przewlekła choroba płuc lub pierwotne tętnicze nadciśnienie płucne – ostre lub przewlekłe choroby wątroby zdefiniowane jako stężenia ALT, AST lub ALP we krwi trzykrotnie przekraczające górną granicę normy podczas wizyty skryningowej – zaburzona czynność nerek zdefiniowana jako eGFR (obliczonego według wzoru CKD-EPI) < 20 ml/min/ 1,73 m² lub konieczność dializoterapii stwierdzona w czasie skryningu – stężenie hemoglobiny we krwi <9 g/dl podczas wizyty skryningowej – duży zabieg operacyjny w ciągu 90 dni poprzedzających 56kryning lub zaplanowany duży zabieg operacyjny w okresie 90 dni po wizycie skryningowej – operacja lub choroba układu pokarmowego, które mogłyby zmodyfikować wchłanianie leku stosowanego w badaniu – obecność lub podejrzenie nowotworu złośliwego lub nowotwór złośliwy w ciągu 2 lat poprzedzających 56kryning, z wyłączeniem właściwie leczonego raka podstawnomórkowego skóry, raka <i>in situ</i> szyjki macicy i raka prostaty niskiego ryzyka (stężenie PSA we krwi < 10 ng/ml przed leczeniem, ≤6 punktów w skali Gleasona i stopień zaawansowania T1c lub T2a) – obecność jakiegokolwiek choroby innej niż HF z przewidywanym przeżyciem <1 roku <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stany, które mogą narażać bezpieczeństwo pacjentów podczas udziału w badaniu, ograniczać udział w badaniu lub zakłócać interpretację wyników: – stosowanie inhibitora SGLT2 lub terapii skojarzonej inhibitorami SGLT-1 i SGLT2 w ciągu 12 tygodni poprzedzających 56kryning lub randomizację (zaprzestanie stosowania wymienionych terapii w celu spełnienia kryteriów włączenia do badania nie było dozwolone) – znana alergia lub nadwrażliwość na jakikolwiek inhibitor SGLT2 – przebyta kwasica ketonowa – konieczność lub wola stosowania leków zakazanych protokołem badania lub innych leków, które mogłyby narażać bezpieczeństwo pacjenta podczas udziału w badaniu – obecny udział lub upłynięcie <30 dni od zakończenia udziału w innym badaniu eksperymentalnym urządzenia medycznego lub leku, stosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnej terapii innej, niż przewidzianej protokołem badania – przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków/leków lub jakikolwiek inny stan, który mógłby powodować niezdolność pacjenta do wypełniania wymogów badania lub ukończenia udziału w badaniu – ciąża, karmienie piersią lub planowane zajście w ciążę w czasie trwania badania – jakikolwiek inny stan kliniczny, który mógłby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w czasie trwania badania lub utrudniać przestrzeganie protokołu badania

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

^ w Japonii ≥20 lat

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Wyjściową charakterystykę całej próby pacjentów włączonej do badania *EMPEROR-Preserved* poddano szczegółowej analizie w odrębnej publikacji – *Anker 2020*, a wyniki oceny wyjściowego zbalansowania grup EMPA+SoC i placebo+SoC w populacji ITT pod względem poszczególnych charakterystyk omówiono w głównej publikacji *Anker 2021*. Charakterystykę wyjściową podgrupy pacjentów z LVEF ≥50% (oraz dopełniającej podgrupy z LVEF 41–49%) zaprezentowano w publikacji *Anker 2022a*.

Charakterystyka populacji ITT

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wśród 5988 chorych poddanych randomizacji większość stanowili pacjenci rasy białej (76%), w niewielkiej przewadze – płci męskiej (55%), w wieku średnio 72 (SD: 9) lat. Najliczniej reprezentowanymi regionami świata były: Europa (50% chorych) i Ameryka Łacińska (25%). Zgodnie z założeniami badania badaną próbę stanowili pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, przy zbliżonych udziałach podgrup z LVEF w zakresach >40%–<50%, 50%–<60% i ≥60% (po ok. 33%), z podwyższonym stężeniem NT-proBNP (mediana: 974 pg/ml). Objawy niewydolności serca u większości (82%) pacjentów zakwalifikowanych do badania sklasyfikowano jako NYHA II. Ponad 20% włączonych pacjentów przebyło hospitalizację z powodu niewydolności serca w ciągu minionych 12 miesięcy. Wśród przyczyn niewydolności serca u badanych chorych dominowały mechanizmy inne niż niedokrwienie mięśnia sercowego (65%). U większości pacjentów odnotowano choroby współistniejące, najczęściej nadciśnienie tętnicze (90%), a około połowa z nich cierpiała na przewlekłą chorobę nerek (53%) lub cukrzycę (49%). U ok. połowy pacjentów wyjściowo stwierdzano migotanie lub trzepotanie przedsionków (52%).

Pacjenci włączeni do badania stosowali standardową farmakoterapię chorób układu krążenia, obejmującą najczęściej leki moczopędne (86%) i beta-blokery (86%), a w dalszej kolejności – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB; ARNi lub ARB stosowało wyjściowo >80% pacjentów) oraz antagonistów aldosteronu (MRA; 37%) i blokery kanału wapniowego (30%). Terapię trójlekową HF przyjmowało wyjściowo 27% pacjentów. Ponadto w próbie badania znaczącą część stanowili chorzy przyjmujący aspirynę (42%) lub inne leki przeciwplatekcyjne (16%), a także antykoagulanty (48%). Większość zakwalifikowanych chorych (69%) przyjmowała statyny.

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

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu *EMPEROR-Pre-served* z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną i grupę kontrolną: populacja ITT[†].

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Charakterystyka		EMPA+SoC N = 2997	Placebo+SoC N = 2991
Region, n (%)	Europa	1346 (44,9%)	1343 (44,9%)
	Ameryka Łacińska	758 (25,3%)	757 (25,3%)
	Ameryka Północna	360 (12,0%)	359 (12,0%)
	Azja	343 (11,4%)	343 (11,5%)
	Inny	190 (6,3%)	189 (6,3%)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		29,77 (5,8)	29,90 (5,9)
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy	1578 (52,7%)*	1567 (52,4%)*
	W przeszłości	1206 (40,2%)*	1197 (40,0%)*
	Obecnie	211 (7,0%)*	225 (7,5%)*
	Brak danych	2 (0,1%)*	2 (0,1%)*
Klasa NYHA, n (%)	I	3 (0,1%)	1 (<0,1%)
	II	2432 (81,1%)	2451 (81,9%)
	III	552 (18,4%)	531 (17,8%)
	IV	10 (0,3%)	8 (0,3%)
LVEF	Średnia (SD) [%]	54,3 (8,8)	54,3 (8,8)
	>40% do <50%	995 (33,2%)	988 (33,0%)
	≥50% do <60%	1028 (34,3%)	1030 (34,4%)
	≥60%, n (%)	974 (32,5%)	973 (32,5%)
Stężenie NT-proBNP, mediana (IQR) [pg/ml]		994 (501; 1740)	946 (498; 1725)
Częstotliwość rytmu serca, średnia (SD) [bpm]		70,4 (12,0)	70,3 (11,8)
SBP, średnia (SD) [mmHg]		131,8 (15,6)	131,9 (15,7)
Etiologia HF, n (%)	Niedokrwienna	1079 (36,0%)	1038 (34,7%)
	Inna	1917 (64,0%)	1953 (65,3%)
Choroby współistniejące/ przebyte, zabiegi, n (%)	HHF do 12 mies.	699 (23,3%)	670 (22,4%)
	Migotanie lub trzepotanie przedsionków	1576 (52,6%)*	1559 (52,1%)*
	Cukrzyca	1466 (48,9%)	1472 (49,2%)
	Nadciśnienie tętnicze	2721 (90,8%)	2703 (90,4%)
	Przewlekła choroba nerek [^]	1615 (53,9%)*	1583 (52,9%)*
	Zawał serca	892 (29,8%)*	888 (29,7%)*
	PCI lub CABG	974 (32,5%)*	940 (31,4%)*
	Wada zastawkowa serca	482 (16,1%)*	437 (14,6%)*
eGFR	Inwazyjna procedura elektrofizjologiczna	161 (5,4%)*	187 (6,3%)*
	Średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	60,6 (19,8)	60,6 (19,9)
	<60 ml/min/1,73 m ² , n (%)	1504/2997 (50,2%)	1484/2989 (49,6%)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Charakterystyka	EMPA+SoC N = 2997	Placebo+SoC N = 2991
Hematokryt < mediany, n (%)	1346 (44,9%)*	1378 (46,1%)*
ACEi/ARB +/- ARNi	2428 (81,0%)	2404 (80,4%)
ARNi (sakubitryl/walsartan)	65 (2,2%)	69 (2,3%)
MRA	1119 (37,3%)	1125 (37,6%)
Beta-blokery	2598 (86,7%)	2569 (85,9%)
Blokery kanału wapniowego	1825 (30,5%)*	
Diuretyki tiazydowe	1239 (20,7%)*	
Diuretyki pętlowe	4054 (67,7%)*	
Diuretyki ogółem	5150* (86%)	
Nitraty	719* (12%)	
Aspiryna	1240 (41,4%)	1272 (42,5%)
Leki przeciwplatekcyjne (poza aspiryną)	958* (16%)	
Antykoagulanty	2874* (48%)	
Statyny	2042 (68,1%)	2089 (69,8%)
Glikozydy nasecowe	293 (9,8%)	263 (8,8%)
Iwabradyna	40 (1,3%)*	31 (1%)*
Terapia trójlekowa‡	815 (27,2%)*	811 (27,1%)*
Defibrilacja ± resynchronizacja (ICD lub CRT-D), n (%)	113 (3,8%)*	119 (4,0%)*

† na podstawie informacji zawartych w publikacji *Anker 2020, Anker 2021 i Anker 2022a*;

^ eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub uACR >300mg/g;

‡ (ACEi lub ARB lub ARNi)+(beta-bloker lub iwabradyna)+MRA;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Charakterystyka subpopulacji z LVEF ≥50%

Do badania *EMPEROR-Preserved* włączono 4005 pacjentów z HF i LVEF ≥50%, z czego 2002 chorych przydzielono do grupy empagliflozyny, a 2003 – do grupy kontrolnej. Podobnie jak w populacji ITT badania, większość pacjentów z LVEF ≥50% stanowiły osoby rasy białej (76%), a połowę tej grupy stanowiły kobiety (50%). Średnia wieku w podgrupie z LVEF ≥50% (73 lata) była zbliżona do średniej w populacji ITT. Podobnie jak w populacji ITT, większość pacjentów w opisywanej podgrupie pochodziła z Europy (44%) lub Ameryki Łacińskiej (23%). Około połowy subpopulacji chorych z LVEF ≥50% stanowili pacjenci z LVEF <60% (51%), a u 27% z nich wyjściowa wartość opisywanego parametru wynosiła ≥70%; 87,4% (3501/4055) subpopulacji z LVEF ≥50% stanowili pacjenci z LVEF >50%. Mediana stężenia NT-

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

proBNP w analizowanej subpopulacji wynosiła 946 pg/ml. Podobnie jak w populacji ITT, objawy niewydolności serca u większości (81%) pacjentów z LVEF $\geq 50\%$ sklasyfikowano jako NYHA II, a przyczyn niewydolności serca u badanych chorych dominowały mechanizmy inne niż niedokrwienie mięśnia sercowego (72%). Częstość chorób współistniejących w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ była zbliżona do odnotowanej w populacji ITT (nadciśnienie tętnicze – 92%, przewlekła choroba nerek – 56%, cukrzyca – 48%). Migotanie lub trzepotanie przedsionków występowało wyjściowo u 55,5% tej podgrupy. Stosowane w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ leczenie standardowe nie odbiegało od opisanego w populacji ITT. Ponad 80% pacjentów stosowało lek moczopędny (81% - inny niż MRA, 33% - MRA), podobnie często przyjmowane były beta-blokery. Nieco mniej niż 80% (77%) chorych stosowało leki z grupy ACEi lub ARB, a 22% – terapię trójlekową.

W porównaniu z dopełniającą podgrupą pacjentów z łagodnie zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF 41-49%), subpopulacja z LVEF $\geq 50\%$ charakteryzowała się wyższą średnią wieku i odsetkiem kobiet i BMI, jak również częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek, migotania przedsionków i wad zastawkowych serca oraz rzadszym występowaniem cukrzycy i przebytego zawału serca. Częstości występowania objawów HF w poszczególnych kategoriach NYHA były w porównywanych podgrupach zbliżone, natomiast mediana podgrupa z LVEF $\geq 50\%$ NT-proBNP była niższa u chorych z LVEF $\geq 50\%$. Ponadto pacjenci z LVEF $\geq 50\%$, w porównaniu z podgrupą z HFmrEF, charakteryzowali się wyjściowo gorszą jakością życia (niższa średnia punktacja KCCQ-CSS) oraz niższą częstością stosowania leków z grup ACEi, ARB, ARNi, MRA i beta-blokerów.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu *EMPEROR-Preserved* z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną i grupę kontrolną: podgrupy według wyjściowej wartości LVEF ($\geq 50\%$ i 41-49%)†.

Charakterystyka	LVEF $\geq 50\%$			LVEF 41–49%			p różnicy pomiędzy podgrupami	
	EMPA+SoC N = 2002	Placebo+SoC N = 2003	Ogółem N = 4005	EMPA+SoC N = 995	Placebo+SoC N = 988	Ogółem N = 1983		
Wiek, średnia (SD) [lata]	72,7 (9,2)	72,9 (9,2)	72,8 (9,2)	70,2 (9,3)	69,9 (10,0)	70,1 (9,7)	<0,001	
Kobiety, n (%)	1016 (50,7%)	1003 (50,1%)	2019 (50,4%)	322 (32,4%)	335 (33,9%)	657 (33,1%)	<0,001	
Rasa, n (%)	Biała	1525 (76,2%)	1516 (75,7%)	3041 (75,9%)	761 (76,5%)	740 (74,9%)	1501 (75,7%)	0,003
	Czarna / Afroamerykanie	84 (4,2%)	75 (3,7%)	159 (4,0%)	49 (4,9%)	50 (5,1%)	99 (5,0%)	
	Azjatycka	288 (14,4%)	294 (14,7%)	582 (14,5%)	125 (12,6%)	117 (11,8%)	242 (12,2%)	
	Inna/mieszana lub brak danych	105 (5,2%)	118 (5,9%)	223 (5,6%)	60 (6,0%)	81 (8,2%)	141 (7,1%)	
Region, n (%)	Europa	890 (44,5%)	890 (44,4%)	1,780 (44,4%)	456 (45,8%)	453 (45,9%)	909 (45,8%)	<0,001
	Ameryka Łacińska	457 (22,8%)	459 (22,9%)	916 (22,9%)	301 (30,3%)	298 (30,2%)	599 (30,2%)	
	Ameryka Północna	279 (13,9%)	279 (13,9%)	558 (13,9%)	81 (8,1%)	80 (8,1%)	161 (8,1%)	
	Azja	249 (12,4%)	250 (12,5%)	499 (12,5%)	94 (9,4%)	93 (9,4%)	187 (9,4%)	
	Inny	127 (6,3%)	125 (6,2%)	252 (6,3%)	63 (6,3%)	64 (6,5%)	127 (6,4%)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	30,05 (5,97)	30,20 (6,00)	30,12 (5,98)	29,21 (5,44)	29,31 (5,73)	29,26 (5,58)	<0,001	
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy	1108 (55,3%)	1 073 (53,6%)	2181 (54,5%)	470 (47,2%)	494 (50,0%)	964 (48,6%)	<0,001
	W przeszłości	779 (38,9%)	795 (39,7%)	1574 (39,3%)	427 (42,9%)	402 (40,7%)	829 (41,8%)	
	Obecnie	114 (5,7%)	134 (6,7%)	248 (6,2%)	97 (9,7%)	91 (9,2%)	188 (9,5%)	
	Brak danych	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)	
Klasa NYHA, n (%)	I	2 (0,1%)	0	2 (<0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)	0,58
	II	1624 (81,1%)	1631 (81,4%)	3255 (81,3%)	808 (81,2%)	820 (83,0%)	1628 (82,1%)	
	III	369 (18,4%)	365 (18,2%)	734 (18,3%)	183 (18,4%)	166 (16,8%)	349 (17,6%)	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Charakterystyka	LVEF \geq 50%			LVEF 41–49%			p różnicy pomiędzy podgrupami
	EMPA+SoC N = 2002	Placebo+SoC N = 2003	Ogółem N = 4005	EMPA+SoC N = 995	Placebo+SoC N = 988	Ogółem N = 1983	
IV	7 (0,3%)	7 (0,3%)	14 (0,3%)	3 (0,3%)	1 (0,1%)	4 (0,2%)	
LVEF, n (%)	\geq 50% do <55%	504 (25,2%*)	545 (27,2%*)	1049 (26,2%*)	–	–	–
	\geq 55% do <60%	524 (26,2%*)	485 (24,2%*)	1009 (25,2%*)	–	–	–
	\geq 60% do <65%	263 (13,1%*)	283 (14,1%*)	546 (13,6%*)	–	–	–
	\geq 65% do <70%	165 (8,2%*)	154 (7,7%*)	319 (8,0%*)	–	–	–
	\geq 70%	546 (27,3%*)	536 (26,8%*)	1082 (27,0%*)	–	–	–
	>50%	bd.	Bd.	3501 (87,4%*)	–	–	–
	=50%	bd.	Bd.	504 (12,6%*)	–	–	–
Stężenie NT-proBNP, mediana (IQR) [pg/ml]	981 (481; 1711)	909 (482; 1647)	946 (482; 1677)	1013 (540; 1868)	1037 (561; 1912)	1025 (550; 1882)	<0,001
Częstotliwość rytmu serca, średnia (SD) [bpm]	71 (12)	70 (12)	70 (12)	70 (12)	71 (12)	71 (12)	0,056
SBP, średnia (SD) [mmHg]	132 (16)	133 (16)	133 (16)	131 (16)	131 (15)	131 (15)	<0,001
DBP, średnia (SD) [mmHg]	76 (11)	75 (11)	75 (11)	76 (10)	77 (10)	76 (10)	<0,001
Etiologia HF, n (%)	Niedokrwienna	587 (29,3%)	547 (27,3%)	1 134 (28,3%)	492 (49,4%)	491 (49,7%)	983 (49,6%)
	Nadciśnienie tętnicze	831 (41,5%)	859 (42,9%)	1 690 (42,2%)	235 (23,6%)	261 (26,4%)	496 (25,0%)
	Inna lub brak danych	584 (29,2%)	597 (29,8%)	1 181 (29,5%)	268 (26,9%)	236 (23,9%)	504 (25,4%)
Choroby współistniejące/ przebyte, zabiegi, n (%)	Migotanie lub trzepotanie przedsionków	1,117 (55,8%)	1,107 (55,3%)	2,224 (55,5%)	459 (46,1%)	452 (45,7%)	911 (45,9%)
	Cukrzyca	957 (47,8%)	956 (47,7%)	1,913 (47,8%)	509 (51,2%)	516 (52,2%)	1025 (51,7%)
	Nadciśnienie tętnicze	1837 (91,8%)	1831 (91,4%)	3 668 (91,6%)	884 (88,8%)	872 (88,3%)	1756 (88,6%)
	Przewlekła choroba nerek [^]	1134 (56,6%)	1093 (54,6%)	2227 (55,6%)	481 (48,2%)	490 (49,6%)	971 (49,0%)
	Zawał serca	484 (24,2%)	467 (23,3%)	951 (23,7%)	408 (41,0%)	421 (42,6%)	829 (41,8%)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Charakterystyka	LVEF \geq 50%			LVEF 41–49%			p różnicy pomiędzy podgrupami
	EMPA+SoC N = 2002	Placebo+SoC N = 2003	Ogółem N = 4005	EMPA+SoC N = 995	Placebo+SoC N = 988	Ogółem N = 1983	
PCI lub CABG	575 (28,7%)	554 (27,7%)	1,129 (28,2%)	399 (40,1%)	386 (39,1%)	785 (39,6%)	<0,001
Wada zastawkowa serca	341 (17,0%)	313 (15,6%)	654 (16,3%)	141 (14,2%)	124 (12,6%)	265 (13,4%)	0,003
Inwazyjna procedura elektrofizjologiczna	123 (6,1%)	141 (7,0%)	264 (6,6%)	38 (3,8%)	46 (4,7%)	84 (4,2%)	<0,001
eGFR Średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	59,4 (19,5)	59,5 (19,5)	59,4 (19,5)	63,1 (20,1)	63,0 (20,6)	63,0 (20,3)	<0,001
Hematokryt < mediany, n (%)	950 (47,5%)	964 (48,1%)	2,089 (52,2%)	396 (39,8%)	414 (41,9%)	810 (40,8%)	<0,001
KCCQ-CSS, średnia (SD)	69,7 (21,3)	69,2 (21,2)	69,5 (21,2)	71,2 (21,7)	73,5 (19,7)	72,4 (20,7)	<0,001
Farmakoterapia, n (%)	ACEi/ARB	1561 (78,0%)	1537 (76,7%)	3098 (77,4%)	806 (81,0%)	801 (81,1%)	0,001
	ARNi	20 (1,0%)	31 (1,5%)	51 (1,3%)	45 (4,5%)	38 (3,8%)	<0,001
	MRA	663 (33,1%)	657 (32,8%)	1320 (33,0%)	456 (45,8%)	468 (47,4%)	<0,001
	Diuretyki inne niż MRA	1620 (80,9%)	1626 (81,2%)	3246 (81,0%)	787 (79,1%)	776 (78,5%)	1 563 (78,8%)
	Beta-blokery	1688 (84,3%)	1687 (84,2%)	3375 (84,3%)	910 (91,5%)	882 (89,3%)	1792 (90,4%)
	Iwabradyna	22 (1,1%)	17 (0,8%)	39 (1,0%)	18 (1,8%)	14 (1,4%)	32 (1,6%)
	Terapia trójlekowa†	443 (22,1%)	440 (22,0%)	883 (22,0%)	372 (37,4%)	371 (37,6%)	743 (37,5%)
Defibrilacja ± resynchronizacja (ICD lub CRT-D), n (%)	58 (2,9%)	70 (3,5%)	128 (3,2%)	55 (5,5%)	49 (5,0%)	104 (5,2%)	

† na podstawie informacji zawartych w publikacji Anker 2022

^ eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub uACR >300 mg/g;

‡ (ACEi lub ARB lub ARNi) + (beta-bloker lub iwabradyna) + MRA;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Podobnie jak w populacji ITT, w subpopulacji pacjentów z LVEF $\geq 50\%$ grupy wylosowane do terapii empagliflozyną i placebo były bardzo dobrze zrównoważone pod względem wszystkich analizowanych charakterystyk demograficznych i klinicznych, jak również wyjściowo stosowanej farmakoterapii niewydolności serca i współistniejących chorób układu krążenia.

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

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

Jak opisano w rozdz. 5.2.2, niezależnie od przypisanej grupy pacjenci włączeni do badania *EMPEROR-Preserved* stosowali standardową farmakoterapię chorób układu krążenia, obejmującą leki moczopędne i beta-blokery oraz leki z grup ACEi lub ARB oraz MRA i blokery kanału wapniowego. Znaczącą część próby stanowili chorzy przyjmujący statyny oraz aspirynę lub inne leki przeciwplatekcyjne, a także antykoagulanty.

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

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

Tabela 14. Przebieg badania i charakterystyka interwencji stosowanej w badaniu *EMPEROR-Preserved*.

Faza badania	Czas trwania	Interwencja	
		EMPA+SoC	Placebo+SoC
Wizyta skryningowa	-		
Faza wstępna	1-3 tygodni pomiędzy wizytą skryningową a randomizacją	Leczenie standardowe (SoC) [^]	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Faza badania	Czas trwania	Interwencja	
		EMPA+SoC	Placebo+SoC
Wizyta randomizacyjna	-		
Faza leczenia, zakończona „wizytą końcową”	Zróznicowany pomiędzy pacjentami – do dnia zakończenia badania [†]	SoC + empagliflozyna 10 mg (1 tabletkę dziennie)	SoC + placebo imitujące empagliflozynę (1 tabletkę dziennie)
Faza obserwacji po zakończeniu leczenia	30 dni po zakończeniu leczenia	SoC	

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

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

5.4 Skuteczność kliniczna

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

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

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

W analizowanej populacji pacjentów z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$ oceniono, w sposób zaplanowany protokołem (analiza predefiniowana), wszystkie najważniejsze, istotne klinicznie punkty końcowe badania *EMPEROR-Preserved*: pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyny CV lub HHF), kluczowe wyniki drugorzędowe (HHF – pierwsza i kolejne oraz średnioroczna zmiana eGFR), jak również ryzyko pierwszej HHF, zgonu z przyczyny CV, pogorszenia czynności nerek (złożony punkt końcowy), zgonu bez względu na przyczynę, pierwszej i kolejnych hospitalizacji z przyczyny CV, zmianę nasilenia objawów HF (klasa NYHA) oraz zmiany jakości życia w kwestionariuszu KCCQ.

Pełny wykaz punktów końcowych ocenionych w badaniu *EMPEROR-Preserved*, z zaznaczeniem wyników ocenionych w populacji chorych z wyjściową wartością LVEF $>50\%$ lub $\geq 50\%$ zamieszczono w załączniku – w tabelarycznej charakterystyce badania.

Do analizy skuteczności klinicznej ekstrahowano dane dla punktów końcowych, w przypadku których zidentyfikowano wyniki dla poszukiwanej populacji – pacjentów z HFpEF, z wyjściową LVEF $>50\%$ lub $\geq 50\%$. Wyniki te powinny być interpretowane w kontekście rezultatów uzyskanych w populacji ITT

badania – w związku z tym dla każdego włączonego do analizy punktu końcowego prezentowano również wynik w populacji ITT oraz subpopulacji dopełniającej poszukiwaną podgrupę (LVEF 41–49%) – o ile takie dane były dostępne. Ekstrahowano również wyniki w podgrupach ocenianej populacji z LVEF >50% lub \geq 50%.

Wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$) zaznaczano w tabelach **pogrubioną czcionką**, a wyniki dla populacji chorych z wyjściową wartością LVEF >50% lub \geq 50%, wyróżniono w tabelach i na wykresach kolorem zielonym.

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

5.4.1.1 Analiza w populacji ITT

Ocena wpływu dodania empagliflozyny do dotychczas stosowanego u pacjenta leczenia standardowego na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca była głównym celem badania *EMPEROR-Preserved* (pierwszorzędowy punkt końcowy). Wyniki oceny I-rzędowego, złożonego punktu końcowego oraz jego składowych (na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Anker 2021*) przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
I-rzędowy punkt końcowy: zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF	415 (13,8%)	6,9	511 (17,1%)	8,7	0,79 (0,69; 0,90), p < 0,001[†] NNT = 31 (20; 69)
Składowe złożonego punktu końcowego					
Hospitalizacja z powodu HF (pierwsza)	259 (8,6%)	4,3	352 (11,8%)	6,0	0,71 (0,60; 0,83)
Zgon z przyczyny CV	219 (7,3%)	3,41 [^]	244 (8,2%)	3,81 [^]	0,91 (0,76; 1,09)

[†] analiza w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, z dopasowaniem (korektą) pod względem: wieku, płci, regionu geograficznego, statusu rozpoznania cukrzycy, LVEF i eGFR; zakładany poziom istotności statystycznej alfa = 0,0497;

[^] dane z publikacji *Ferreira 2022a*

W badaniu *EMPEROR-Preserved*, w okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca, leczenie empagliflozyną dodane do SoC związane było z istotnym statystycznie ($p = 0,0003$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego tego badania, tj. hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, o 21% względem placebo dodanego do SoC; 13,8% vs 17,1%; HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90). Wartość NNT wskazuje, że zastosowanie empagliflozyny zamiast placebo u 31 pacjentów (95% CI: 20; 69) w okresie przeciętnie 26,2 miesiąca pozwala na uniknięcie jednego dodatkowego przypadku hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny CV.

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

5.4.1.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF (I-rzędowy punkt końcowy) w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF, w tym w poszukiwanej podgrupie z LVEF >50% (lub zbliżonej, z LVEF \geq 50%). Zidentyfikowano również szereg dodatkowych analiz, oceniających zależność wpływu leczenia empagliflozyną I-rzędowego punktu końcowego od wyjściowej wartości LVEF w inaczej zdefiniowanych podgrupach, niż w analizie predefiniowanej (inne granice przedziałów, zróżnicowany zakres przedziałów), które również zamieszczono w tabeli. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 16. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI) [^]	p interakcji
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	415/2997 (13,8%)	6,9	511/2991 (17,1%)	8,7	0,79 (0,69; 0,90), p < 0,001	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	145/995 (14,6%*)	7,2	193/988 (19,5%*)	10,0	0,71 (0,57; 0,88), p = 0,002	0,27
LVEF ≥50%	270/2002 (13,5%*)	6,7	318/2003 (15,9%*)	8,0	0,83 (0,71; 0,98), p = 0,024	
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 3 podgrupy (Anker 2021)						
LVEF 41-49%	145/995 (14,6%)	7,2‡	193/988 (19,5%)	10,0‡	0,71 (0,57; 0,88)	bd.
LVEF ≥50% do <60%	138/1028 (13,4%)	bd.	173/1030 (16,8%)	bd.	0,80 (0,64; 0,99)	
LVEF ≥60%	132/974 (13,6%)	bd.	145/973 (14,9%)	bd.	0,87 (0,69; 1,10)	
Analiza dodatkowa w podgrupie z LVEF >50% (Anker 2022a)[†]						
LVEF >50% (n/N = 507/3501)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,82 (0,69; 0,98), p = 0,0263	–
Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF ≥50% lub węższej						
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p. (Anker 2022a)						
LVEF ≥50% do <55%	76/504 (15,1%*)	7,5	97/545 (17,8%*)	9,0	0,86 (0,64; 1,17)	0,91
LVEF ≥55% do <60%	62/524 (11,8%*)	5,9	76/485 (15,7%*)	7,9	0,74 (0,53; 1,04)	
LVEF ≥60% do <65%	72/546 (13,2%*)	6,5	85/536 (15,9%*)	8,0	0,80 (0,58; 1,10)	
LVEF ≥65% do <70%	41/263 (15,6%*)	8,1	32/283 (11,3%*)	5,8	1,34 (0,84; 2,12)	
LVEF ≥70%	19/165 (11,5%*)	5,6	28/154 (18,2%*)	9,4	0,57 (0,32; 1,02)	
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 10 p.p. z badania <i>EMPEROR-Pooled</i> (Butler 2022b)[†]						
LVEF ≥55 do <65%	134/1071 (12,5%*)	bd.	161/1021 (15,8%*)	bd.	0,78 (0,62; 0,97)	0,30‡
LVEF ≥65%	60/428 (14,0%*)	bd.	60/437 (13,7%*)	bd.	0,98 (0,68; 1,40)	
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p., inaczej zdefiniowane przedziały, <i>EMPEROR-Pooled</i> (Butler 2022b)[†]						
LVEF ≥52,5% do 57,5% (n/N = 160/1009)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,76 (0,55; 1,03)	bd.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI) [^]	p interakcji
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
LVEF ≥57,5% do 62,5% (n/N = 147/1122)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,77 (0,56; 1,06)	
LVEF ≥62,5% do 67,5% (n/N = 95/658)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	1,04 (0,70; 1,56)	
LVEF ≥67,5% do 72,5% (n/N = 44/301)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	1,10 (0,61; 1,99)	
LVEF >72,5% (n/N = 23/147)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,38 (0,16; 0,92)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

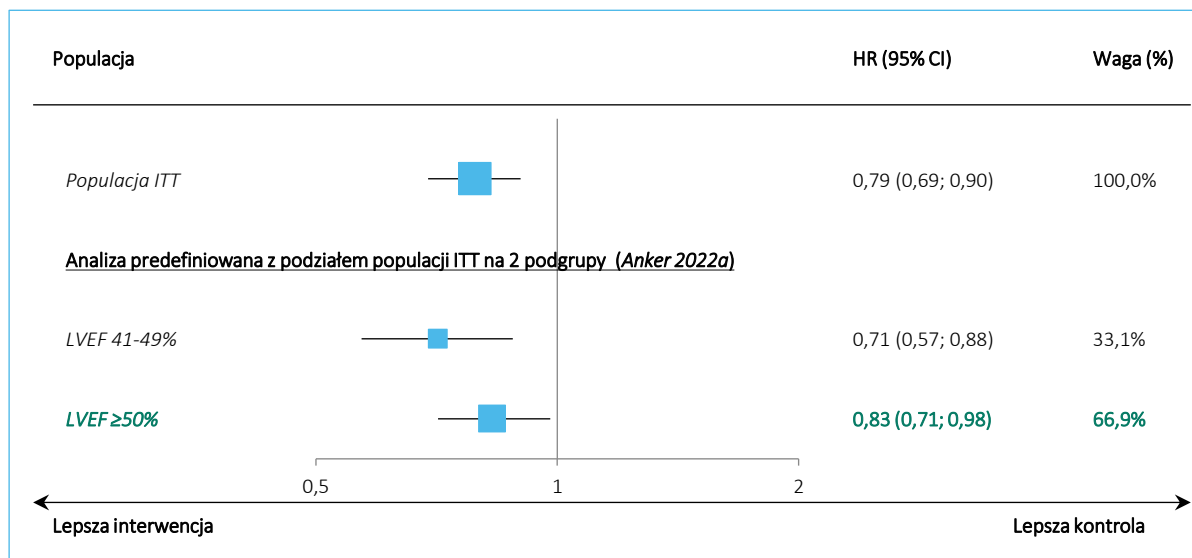
[^] wynik analizy regresji wieloczynnikowej (model Cox'a);

⁺ analiza *post-hoc*;

[‡] dane z publikacji *Anker 2022a*

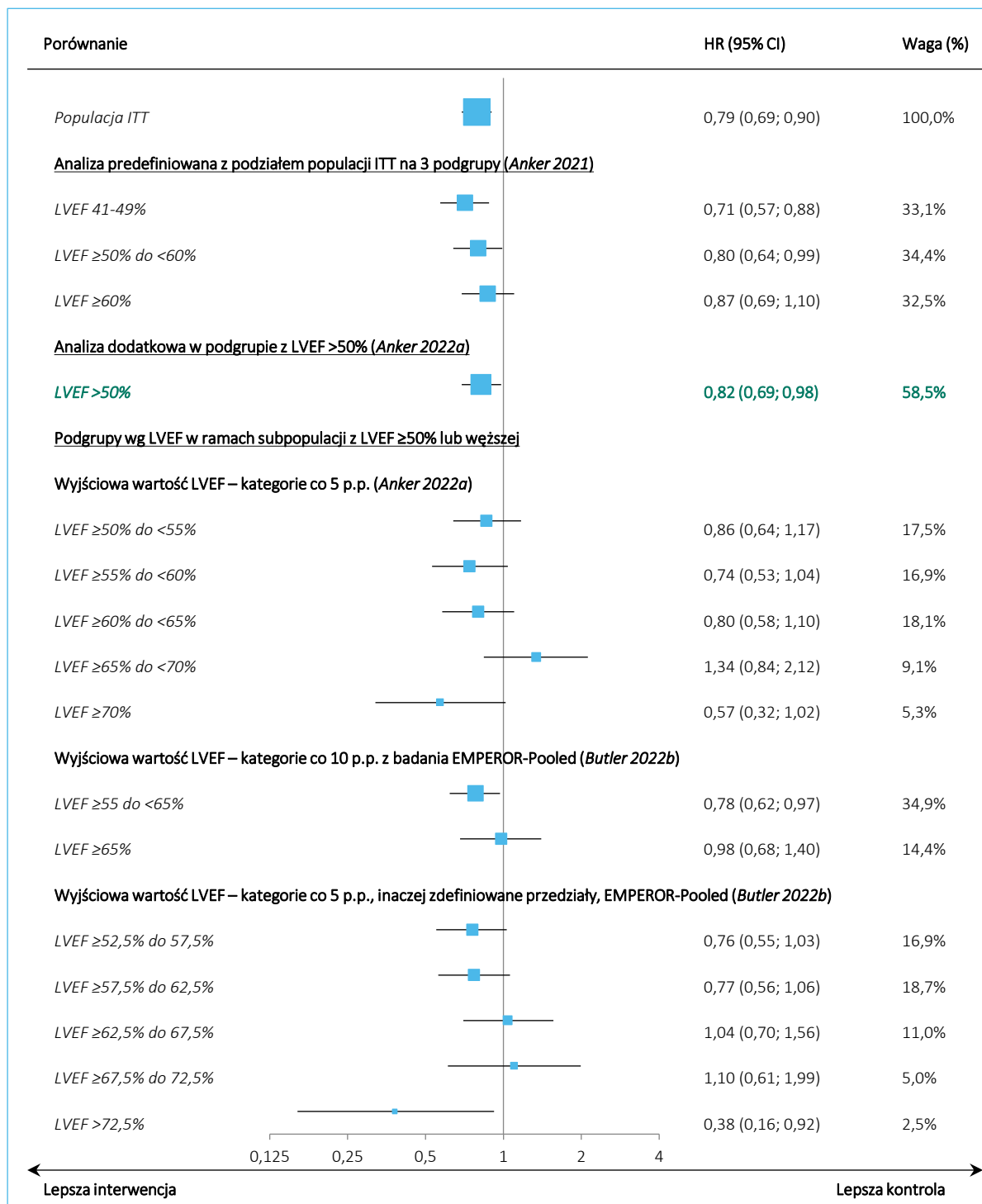
Zgodnie z wynikami predefiniowanej analizy, w subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie (p = 0,024) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego tego badania, tj. hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, o 17% względem placebo dodanego do SoC; 13,5% vs 15,9%; HR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,98). Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF (p = 0,27). W dodatkowej analizie pacjentów z wyjściową LVEF >50% uzyskano bardzo zbliżony wynik: HR = 0,82 (95% CI: 0,69; 0,98), p = 0,0263. Wynik omówionej analizy przeprowadzonej z podziałem na dwie subpopulacje wg LVEF (LVEF 41-49% i LVEF ≥50%; *Anker 2022a*) przedstawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 3. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – predefiniowana analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (*Anker 2022a*).



Na kolejnym wykresie zaprezentowano wyniki pozostałych odnalezionych analiz w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF. W żadnej z nich nie stwierdzono istotnej statystycznie interakcji pomiędzy wyjściową wartością LVEF a wpływem empagliflozyny na redukcję ryzyka CVD lub HHF. Wyniki analiz przeprowadzonych z podziałem na wężiej zdefiniowane podgrupy (co 5 punktów procentowych) sugerują zmniejszenie efektu empagliflozyny u chorych z LVEF $\geq 65\%$ do $< 70\%$ (*Anker 2022a*) lub z LVEF $\geq 62,5\%$ do $67,5\%$ i LVEF $\geq 67,5\%$ do $72,5\%$ (*Butler 2022b*). Niemniej, w tych samych analizach efekt leczenia u chorych z LVEF w najwyższych przedziałach wartości ($\geq 70\%$ i $> 72,5\%$) był zachowany.

Wykres 4. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – pozostałe zidentyfikowane analizy w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.



5.4.1.3 Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF (I-rzędowy punkt końcowy) w podgrupach wyodrębnionych w ramach ocenianej populacji z LVEF $>50\%$ (lub zbliżonej, z LVEF $\geq 50\%$). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 17. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	p trendu
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
Cała subpopulacja z LVEF $\geq 50\%$	270/2002 (13,5%*)	6,7	318/2003 (15,9%*)	8,0	0,83 (0,71; 0,98), p = 0,024	–
Płeć						
LVEF $\geq 50\%$ do $<60\%$ (Butler 2022c)[†]						
Mężczyźni	83/565 (14,7%*)	bd.	101/569 (17,8%*)	bd.	0,78 (0,59; 1,05)	0,698 [^]
Kobiety	55/463 (11,9%*)	bd.	72/461 (15,6%*)	bd.	0,82 (0,58; 1,17)	
LVEF $\geq 60\%$ (Butler 2022c)[†]						
Mężczyźni	64/421 (15,2%*)	bd.	70/431 (16,2%*)	bd.	0,94 (0,67; 1,32)	0,698 [^]
Kobiety	68/553 (12,3%*)	bd.	75/542 (13,8%*)	bd.	0,81 (0,59; 1,13)	
LVEF $\geq 55\%$ do $<65\%$ (Butler 2022b)[†]						
Mężczyźni	bd./524 (bd.)	bd.	Bd./524 (bd.)	bd.	0,78 (0,57; 1,06)	bd.
Kobiety	bd./547 (bd.)	bd.	Bd./497 (bd.)	bd.	0,78 (0,55; 1,09)	
LVEF $\geq 65\%$ (Butler 2022b)[†]						
Mężczyźni	bd./161 (bd.)	bd.	Bd./172 (bd.)	bd.	1,19 (0,69; 2,06)	bd.
Kobiety	bd./256 (bd.)	bd.	Bd./276 (bd.)	bd.	0,85 (0,53; 1,37)	
Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA (Ferreira 2022a)[§]						
Nie	165/1339 (12,3%)	6,1	214/1346 (15,9%)	8,0	0,75 (0,61; 0,92)	0,12
Tak	105/663 (15,8%)	8,1	104/657 (15,8%)	8,2	0,99 (0,75; 1,29)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[†] analiza *post-hoc*;

[^] wynik szerszej analizy interakcji leczenia z płcią i kategorią LVEF, obejmującej trzy kategorie LVEF ($<50\%$, 50% - $<60\%$ i $\geq 60\%$);

[‡] wynik szerszej analizy wpływu LVEF, analizowanej jako zmienna ciągła, na efekt empagliflozyny, przy założeniu zależności liniowej, w całej populacji badania *EMPEROR-Pooled*;

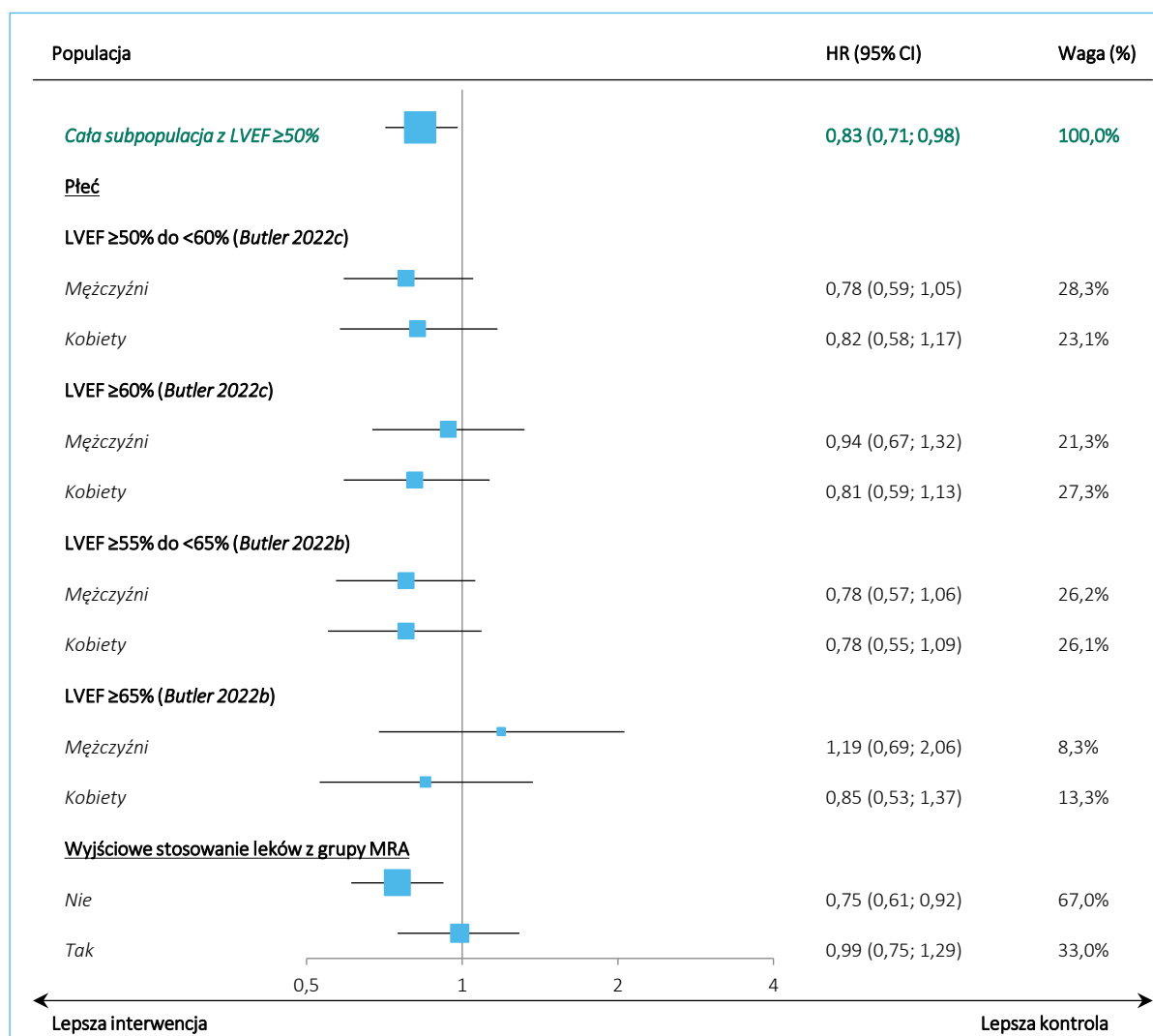
[§] analiza eksploracyjna

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

W analizach podgrupa z podziałem na płeć efekt empagliflozyny w postaci redukcji ryzyka CVD lub HHF był generalnie spójny u kobiet i mężczyzn, jakkolwiek wyniki u mężczyzn z LVEF $\geq 60\%$ (Butler 2022c) lub $\geq 65\%$ (Butler 2022b) sugerują zmniejszenie efektu w tej podgrupie. Wyników testów interakcji pomiędzy płcią a wyjściową wartością LVEF nie były istotne statystycznie ($p = 0,698$). W eksploracyjnej analizie wg wyjściowego stosowania leków z grupy MRA efekt empagliflozyny był z kolei ograniczony do pacjentów niestosujących MRA, przy nieistotnej statystycznie interakcji ($p = 0,12$). Omówione analizy podgrup przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 5. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

5.4.2 Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD)

5.4.2.1 Analiza w populacji ITT

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny jednej z dwóch składowych pierwszorzędowego punktu końcowego badania *EMPEROR-Preserved* – zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD).

Tabela 18. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja ITT (Anker 2021).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Zgon z przyczyny CV	219 (7,3%)	3,41 [^]	244 (8,2%)	3,81 [^]	0,91 (0,76; 1,09), p = 0,295 [†]

† dane z publikacji Anker 2022b;

[^] dane z publikacji Ferreira 2022a

Przy niewielkiej częstości zdarzeń w obu ramionach badania (7,3% vs 8,2%) redukcja ryzyka zgonu z przyczyny CV (o 9%) w grupie EMPA+SoC vs placebo+SoC nie była statystycznie istotna; HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09).

5.4.2.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 19. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI) [^]	p interakcji
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	219/2997 (7,3%)	3,41	244/2991 (8,2%)	3,81	0,91 (0,76; 1,09), p = 0,295	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	93/995 (9,3%*)	4,4	100/988 (10,1%*)	4,7	0,92 (0,69; 1,22), p = 0,54	0,88

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI) [^]	p interakcji
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
LVEF ≥50%	126/2002 (6,3%*)	3,0	144/2003 (7,2%*)	3,4	0,89 (0,70; 1,13), p = 0,34	
Analiza dodatkowa w podgrupie z LVEF >50% (Anker 2022a)[†]						
LVEF >50% (n/N = 226/3501)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,90 (0,69; 1,17), p = 0,43	–
Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF ≥50% lub wyższej						
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p. (Anker 2022a)						
LVEF ≥50% do <55%	38/504 (7,5%*)	3,6	53/545 (9,7%*)	4,5	0,82 (0,54; 1,25)	
LVEF ≥55% do <60%	28/524 (5,3%*)	2,5	32/485 (6,6%*)	3,1	0,85 (0,51; 1,41)	
LVEF ≥60% do <65%	37/546 (6,8%*)	3,2	33/536 (6,2%*)	2,9	1,15 (0,72; 1,84)	0,75
LVEF ≥65% do <70%	15/263 (5,7%*)	2,7	16/283 (5,7%*)	2,7	0,92 (0,46; 1,87)	
LVEF ≥70%	8/165 (4,8%*)	2,2	10/154 (6,5%*)	3,1	0,66 (0,26; 1,68)	
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 10 p.p. z badania <i>EMPEROR-Pooled</i> (Butler 2022b)[†]						
LVEF ≥55 do <65%	65/1071 (6,1%*)	bd.	65/1021 (6,4%*)	bd.	0,99 (0,70; 1,40)	
LVEF ≥65%	23/428 (5,4%*)	bd.	26/437 (5,9%*)	bd.	0,83 (0,47; 1,45)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wynik analizy regresji wieloczynnikowej (model Cox'a);

[†] analiza *post-hoc*

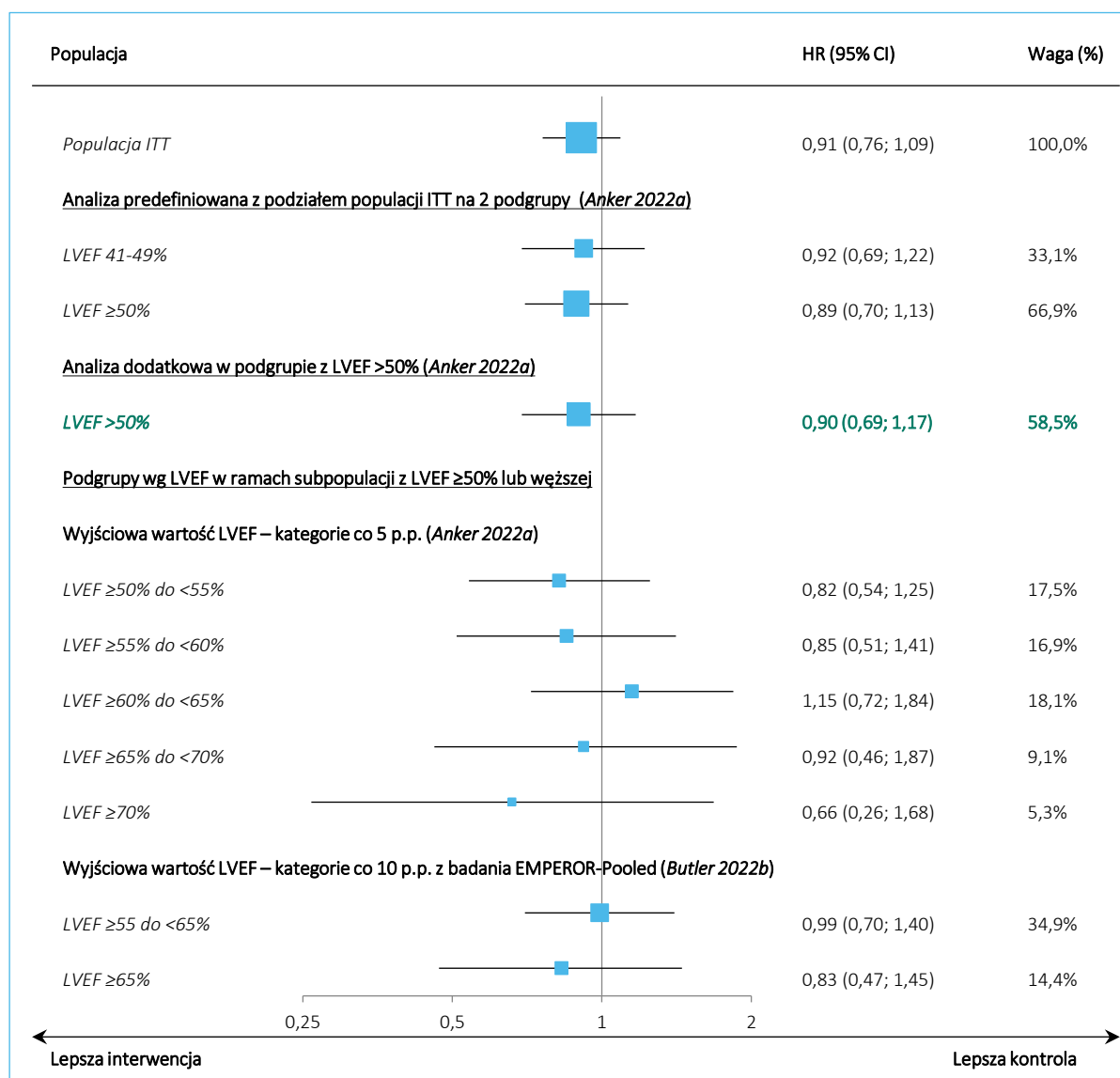
Wpływ empagliflozyny na ryzyko CVD zasadniczo nie był uzależniony od wyjściowej wartości LVEF. W predefiniowanej analizie w subpopulacji z LVEF ≥50% oraz dodatkowej analizie w subpopulacji z LVEF >50%, redukcja ryzyka CVD była zbliżona do uzyskanego w populacji ITT: odpowiednio HR = 0,89 (95% CI: 0,70; 1,13) i 0,90 (95% CI: 0,69; 1,17). Jedynie wynik w podgrupie pacjentów z najwyższą wartością LVEF, ≥70%, sugeruje redukcję ryzyka ocenianego zdarzenia (HR = 0,66; *Anker 2022a*), jednak wynik ten należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze niewielką liczebność tej podgrupy. Testy interakcji nie wskazywały na zależność ocenianego wyniku od wyjściowej wartości LVEF.

Wyniki analiz w subpopulacjach według wyjściowej wartości LVEF zaprezentowano również na wykresie poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 6. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Pre-served* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.



5.4.2.3 Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF ≥50%/>50%

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w podgrupach wyodrębnionych w ramach ocenianej populacji z LVEF >50% (lub zbliżonej, z LVEF ≥50%). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 20. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Pre-served* – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	p trendu
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
Cała subpopulacja z LVEF $\geq 50\%$	126/2002 (6,3%*)	3,0	144/2003 (7,2%*)	3,4	0,89 (0,70; 1,13), p = 0,34	–
Płeć (Butler 2022c)†						
LVEF $\geq 50\%$ do $<60\%$						
Mężczyźni	41/565 (7,3%*)	bd.	55/569 (9,7%*)	bd.	0,76 (0,51; 1,14)	0,833^
Kobiety	25/463 (5,4%*)	bd.	30/461 (6,5%*)	bd.	0,92 (0,54; 1,56)	
LVEF $\geq 60\%$						
Mężczyźni	30/421 (7,1%*)	bd.	27/431 (6,3%*)	bd.	1,17 (0,70; 1,97)	0,833^
Kobiety	30/553 (5,4%*)	bd.	32/542 (5,9%*)	bd.	0,86 (0,52; 1,42)	

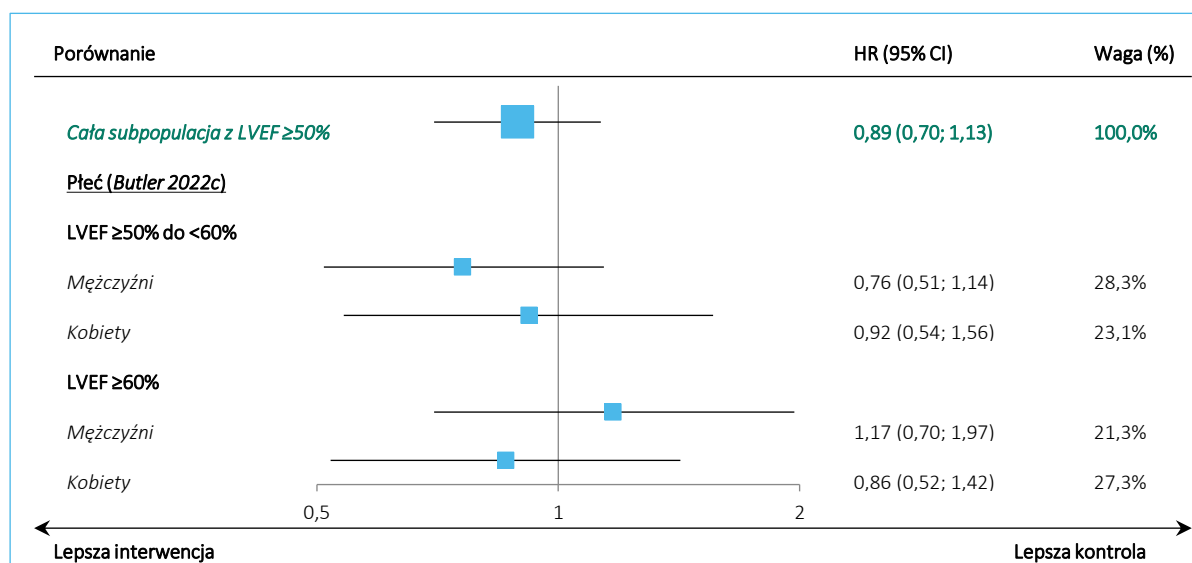
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† analiza *post-hoc*;

^ wynik szerszej analizy interakcji leczenia z płcią i kategorią LVEF, obejmującej trzy kategorie LVEF ($<50\%$, 50% - $<60\%$ i $\geq 60\%$)

Wyniki analizy podgrup według płci mogą sugerować redukcję ryzyka CVD u mężczyzn z LVEF w zakresie od 50% do $<60\%$ (HR = 0,76), jednak testy interakcji nie potwierdzają istnienia zależności pomiędzy płcią i wyjściową wartością LVEF a wpływem empagliflozyny na analizowany punkt końcowy (p = 0,833). Wyniki omówionej analizy podgrup przedstawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 7. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Pre-served* – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

5.4.3 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), pierwsza

5.4.3.1 Analiza w populacji ITT

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki oceny wpływu empagliflozyny na ryzyko wystąpienia pierwszej w okresie obserwacji badania hospitalizacji z powodu niewydolności serca w populacji ITT badania *EMPEROR-Preserved*.

Tabela 21. Hospitalizacja z powodu HF (HHF), pierwsza; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja ITT (Anker 2021, Packer 2021a).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Hospitalizacja z powodu HF (pierwsza)	259 (8,6%)	4,3	352 (11,8%)	6,0	0,71 (0,60; 0,83), p < 0,0001

Wyniki badania *EMPEROR-Preserved* wskazują na efekt empagliflozyny w postaci zmniejszenia ryzyka pierwszej w okresie obserwacji hospitalizacji z powodu HF. W okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca w grupie EMPA+SoC stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka tego zdarzenia – o 29% w porównaniu do ryzyka w grupie placebo+SoC (HR = 0,71 [95% CI: 0,60; 0,83]).

5.4.3.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko wystąpienia pierwszej w okresie obserwacji badania hospitalizacji z powodu HF w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 22. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI) [^]	p interakcji
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	259/2997 (8,6%)	4,3	352/2991 (11,8%)	6,0	0,71 (0,60; 0,83)	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	77/995 (7,7%*)	3,8	126/988 (12,8%*)	6,5	0,58 (0,44; 0,77), p < 0,001	0,093

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI) [^]	p interakcji
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
					NNT = 20 (13; 40)	
LVEF ≥50%	182/2002 (9,1%*)	4,5	226/2003 (11,3%*)	5,7	0,78 (0,64; 0,95), p = 0,013	
					NNT = 44 (24; 248)	
Analiza dodatkowa w podgrupie z LVEF >50% (Anker 2022a)[†]						
LVEF >50% (n/N = 357/3501)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,79 (0,64; 0,97), p = 0,0242	–
Podgrupy wg zakresów z badania PARAGON-HF (Packer 2021d)[†]						
LVEF >42,5% do ≤52,5% (N = 2340)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,65 (0,50; 0,85)	
LVEF >52,5% do ≤62,5% (N = 2130)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,68 (0,51; 0,89)	bd.
LVEF >62,5% (N = 1106)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd., NS‡	
Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF ≥50% lub węższej						
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p. (Anker 2022a)						
LVEF ≥50% do <55%	44/504 (8,7%*)	4,3	63/545 (11,6%*)	5,8	0,78 (0,53; 1,15)	
LVEF ≥55% do <60%	43/524 (8,2%*)	4,1	59/485 (12,2%*)	6,1	0,64 (0,43; 0,95)	
LVEF ≥60% do <65%	47/546 (8,6%*)	4,3	59/536 (11%*)	5,6	0,75 (0,51; 1,09)	0,51
LVEF ≥65% do <70%	33/263 (12,5%*)	6,5	22/283 (7,8%*)	4,0	1,55 (0,90; 2,65)	
LVEF ≥70%	15/165 (9,1%*)	4,4	23/154 (14,9%*)	7,8	0,55 (0,29; 1,06)	
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 10 p.p. z badania EMPEROR-Pooled (Butler 2022b)[†]						
LVEF ≥55 do <65%	90/1071 (8,4%*)	bd.	118/1021 (11,6%*)	bd.	0,70 (0,53; 0,92)	
LVEF ≥65%	48/428 (11,2%*)	bd.	45/437 (10,3%*)	bd.	1,05 (0,70; 1,58)	0,32

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wynik analizy regresji wieloczynnikowej (model Cox'a);

[†] analiza *post-hoc*;

[‡] wynik zaprezentowany wyłącznie graficznie, nie podano wartości liczbowych; wartość HR mieściła się w zakresie pomiędzy 0,9 a 1, z 95% CI zawierającym wartość 1

Zgodnie z wynikami predefiniowanej analizy, w subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie (p = 0,013) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszej), o 22% względem placebo dodanego do SoC; 9,1% vs 11,3%; HR = 0,78 (95% CI: 0,64; 0,95); NNT = 44 (95% CI: 24; 248). Nie wykazano istotnej

Jardiance (empagliflozyna)

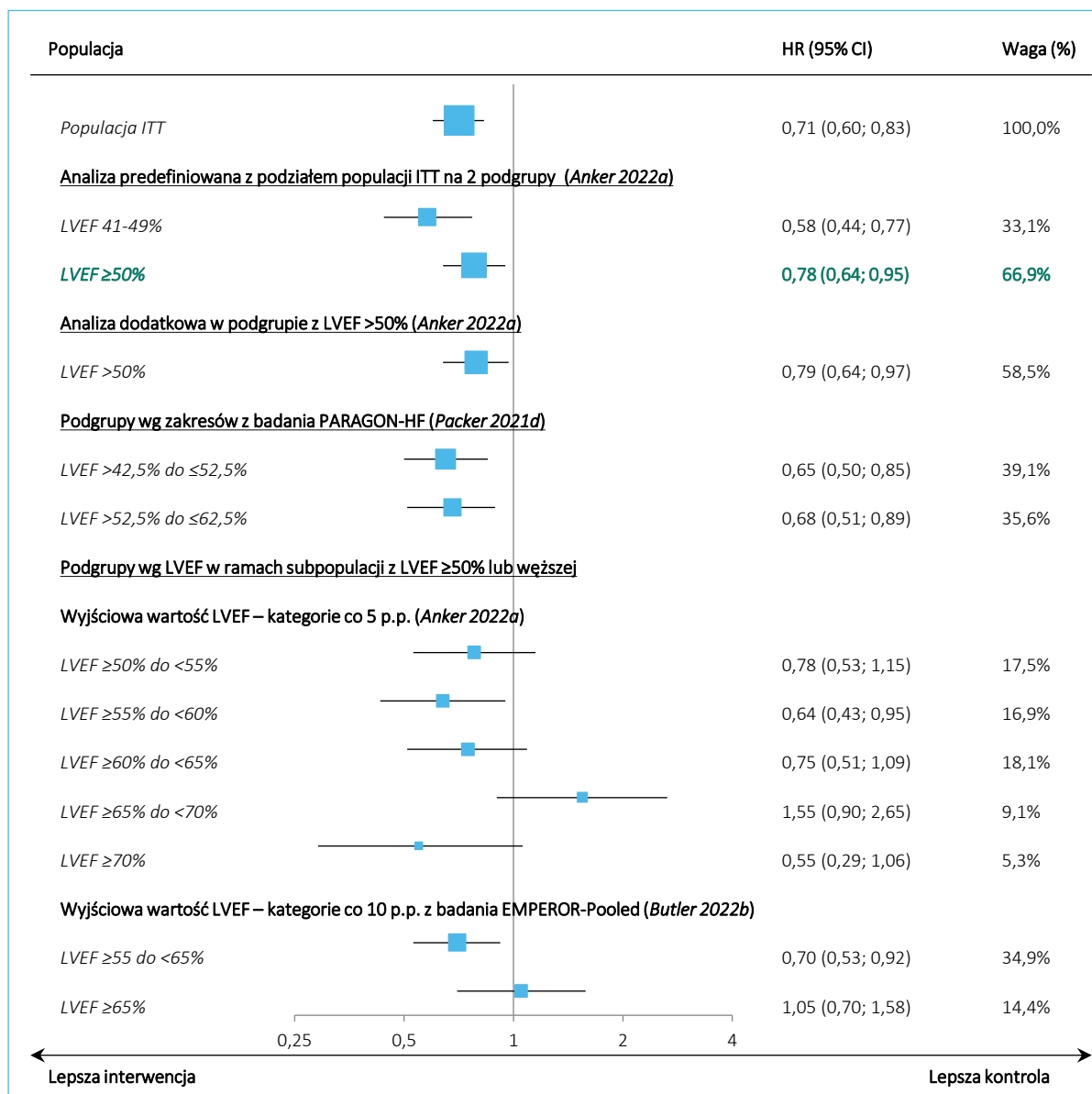
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ($p = 0,093$). W dodatkowej analizie pacjentów z wyjściową LVEF $>50\%$ uzyskano bardzo zbliżony wynik: HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97), $p = 0,0263$.

Wyniki pozostałych zidentyfikowanych analiz w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF, w inaczej zdefiniowanych zakresach, mogą sugerować brak redukcji ryzyka HHF u leczonych empagliflozyną w podgrupie chorych z wyższym wyjściowym LVEF (od $\geq 65\%$ do $<70\%$ w analizie *Anker 2022a*, $\geq 65\%$ w analizie *Butler 2022b* i $>62,5\%$ w analizie *Packer 2021d*). Niemniej redukcja ryzyka HHF u pacjentów z najwyższymi wartościami LVEF ($\geq 70\%$, *Anker 2022a*) była widoczna, a wyniki testów interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a LVEF nie były istotne statystycznie ($p = 0,51$ w analizie *Anker 2022a* i $p = 0,32$ w analizie *Butler 2022b*; brak testu interakcji w publikacji *Packer 2021d*).

Wyniki wszystkich zidentyfikowanych analiz podgrup populacji badania *EMPEROR-Preserved* według wyjściowych wartości LVEF przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 8. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Prese-ved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.



5.4.3.3 Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF ≥50%/>50%

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko pierwszej hospitalizacji z powodu HF w podgrupach wyodrębnionych w ramach ocenianej populacji z LVEF >50% (lub zbliżonej, z LVEF ≥50%). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 23. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Pre-served* – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	p trendu
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
Cała subpopulacja z LVEF $\geq 50\%$	182/2002 (9,1%*)	4,5	226/2003 (11,3%*)	5,7	0,78 (0,64; 0,95), p = 0,013 NNT = 44 (24; 248)	–
Płeć						
LVEF $\geq 50\%$ do $<60\%$ (Butler 2022c)[†]						
Mężczyźni	49/565 (8,7%*)	bd.	67/569 (11,8%*)	bd.	0,68 (0,47; 0,98)	0,449 [^]
Kobiety	38/463 (8,2%*)	bd.	55/461 (11,9%*)	bd.	0,74 (0,49; 1,12)	
LVEF $\geq 60\%$ (Butler 2022c)[†]						
Mężczyźni	47/421 (11,2%*)	bd.	49/431 (11,4%*)	bd.	0,98 (0,66; 1,46)	0,449 [^]
Kobiety	48/553 (8,7%*)	bd.	55/542 (10,1%*)	bd.	0,78 (0,53; 1,15)	
LVEF $\geq 55\%$ do $<65\%$ (Butler 2022b)[†]						
Mężczyźni	bd./524 (bd.)	bd.	Bd./524 (bd.)	bd.	0,77 (0,53; 1,11)	bd.
Kobiety	bd./547 (bd.)	bd.	Bd./497 (bd.)	bd.	0,62 (0,41; 0,94)	
LVEF $\geq 65\%$ (Butler 2022b)[†]						
Mężczyźni	bd./161 (bd.)	bd.	Bd./172 (bd.)	bd.	1,11 (0,59; 2,09)	bd.
Kobiety	bd./256 (bd.)	bd.	Bd./276 (bd.)	bd.	1,02 (0,60; 1,75)	
Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA (Ferreira 2022a)[§]						
Nie	102/1339 (7,6%)	3,7	146/1346 (10,8%)	5,5	0,67 (0,52; 0,87)	0,069
Tak	80/663 (12,1%)	6,2	80/657 (12,2%)	6,3	0,98 (0,72; 1,33)	

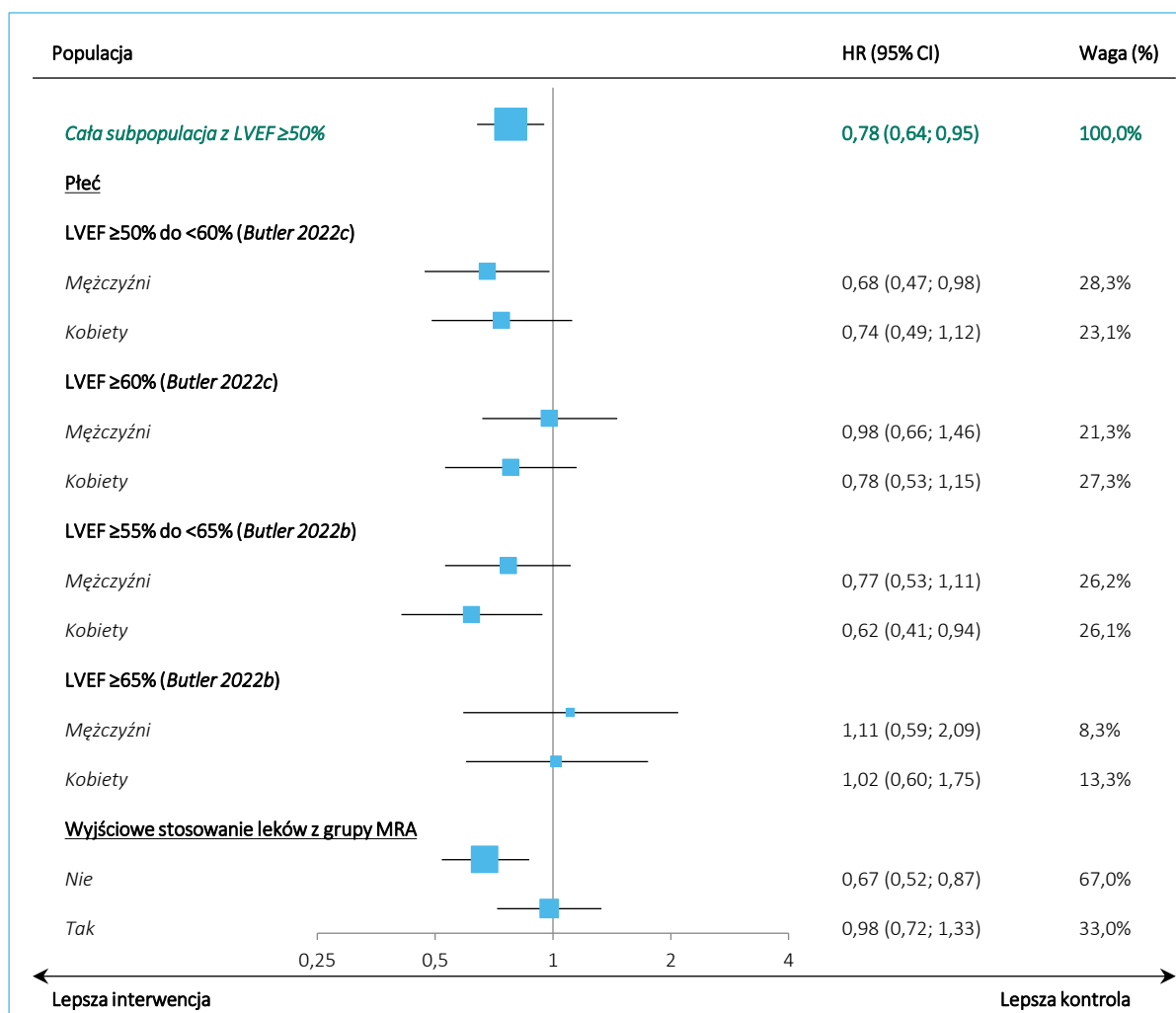
† analiza *post-hoc*;^ wynik szerszej analizy interakcji leczenia z płcią i kategorią LVEF, obejmującej trzy kategorie LVEF ($<50\%$, 50% - $<60\%$ i $\geq 60\%$);‡ wynik szerszej analizy wpływu LVEF, analizowanej jako zmienna ciągła, na efekt empagliflozyny, przy założeniu zależności liniowej, w całej populacji badania *EMPEROR-Pooled*;

§ analiza eksploracyjna

Efekt empagliflozyny w postaci redukcji ryzyka HHF u chorych z LVEF $\geq 50\%$ występował zarówno u mężczyzn jak i u kobiet, przy zauważalnym osłabieniu korzystnego efektu leczenia u chorych z wyższymi wartościami LVEF: u obu płci u chorych z LVEF $\geq 65\%$ w analizie *Butler 2022b* oraz wyłącznie u mężczyzn z LVEF $\geq 60\%$ w analizie *Butler 2022c*. W pracy *Butler 2022c* wpływ empagliflozyny na oceniany punkt końcowy nie wykazywał interakcji z wyjściową wartością LVEF w podgrupie kobiet (p interakcji = 0,223), przy możliwej zależności pomiędzy efektem leczenia a LVEF w podgrupie mężczyzn (p interakcji = 0,082). W eksploracyjnej analizie wg wyjściowego stosowania leków z grupy MRA efekt empagliflozyny był

z kolei ograniczony do pacjentów niestosujących MRA, przy możliwej interakcji ($p = 0,069$). Omówione analizy podgrup przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 9. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.



5.4.4 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), pierwsza i kolejne

5.4.4.1 Analiza w populacji ITT

W badaniu *EMPEROR-Preserved* ocenie poddano także wpływ dodania empagliflozyny do SoC na całkowitą liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca, tj. ryzyko pierwszej i kolejnych HHF. Wyniki tej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 24. Hospitalizacja z powodu HF (HHF), pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja ITT (*Packer 2021a*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR (95% CI)
	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) hospitalizacji z powodu HF	407	6,46 [†]	541	8,60 [†]	0,73 (0,61; 0,88)[^], p = 0,0009

[†] dane z publikacji *Filippatos 2022*;

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

W okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie (p = 0,0009) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pierwszej lub kolejnej hospitalizacji z powodu niewydolności serca, o 27% względem placebo; 407 vs 541 zdarzeń; HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,88).

5.4.4.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko wystąpienia w okresie obserwacji badania pierwszej, jak i kolejnych hospitalizacji z powodu HF w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 25. Hospitalizacja z powodu HF (HHF), pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	p interakcji
	n zdarzeń/N	n zdarzeń/ 100 p-y	n zdarzeń/N	n zdarzeń/ 100 p-y		
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	407/2997	6,46	541/2991	8,60	0,73 (0,61; 0,88)[^], p = 0,0009	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (<i>Anker 2022a</i>)						
LVEF 41-49%	122/995	5,8	209/988	10,1	0,57 (0,42; 0,79), p < 0,001 NNT = 9 (6; 25)	0,060
LVEF ≥50%	285/2002	6,8	332/2003	7,9	0,83 (0,66; 1,04), p = 0,11 NNT = 38 (15; 68)	
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 3 podgrupy (<i>Packer 2021a</i>)						
LVEF 41-49%	122/995	bd.	209/988	bd.	0,57 (0,42; 0,79)	0,008
LVEF ≥50% do <60	129/1028	bd.	182/1030	bd.	0,66 (0,48; 0,91)	
LVEF ≥60%	156/974	bd.	150/973	bd.	1,05 (0,76; 1,46)	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	p interakcji
	n zdarzeń/N	n zdarzeń/ 100 p-y	n zdarzeń/N	n zdarzeń/ 100 p-y		
Analiza dodatkowa w podgrupie z LVEF >50% (Anker 2022a)[†]						
LVEF >50% (n/N = 778/3501)	bd.	Bd	bd.	Bd.	0,82 (0,64; 1,04), p = 0,11	–
Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF ≥50% lub większej						
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p. (Anker 2022a)						
LVEF ≥50% do <55%	58/504	bd.	91/545	bd.	0,70 (0,45; 1,09)	
LVEF ≥55% do <60%	71/524	bd.	91/485	bd.	0,62 (0,40; 0,96)	
LVEF ≥60% do <65%	69/546	bd.	70/536	bd.	1,04 (0,67; 1,63)	0,29
LVEF ≥65% do <70%	64/263	bd.	37/283	bd.	1,81 (1,02; 3,21)	
LVEF ≥70%	23/165	bd.	43/154	bd.	0,41 (0,20; 0,86)	
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 10 p.p. z badania EMPEROR-Pooled (Butler 2022b)[†]						
LVEF ≥55 do <65%	140/1071	bd.	161/1021	bd.	0,81 (0,59; 1,10)	0,35 [‡]
LVEF ≥65%	87/428	bd.	80/437	bd.	1,03 (0,67; 1,60)	
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p., inaczej zdefiniowane przedziały, EMPEROR-Pooled (Butler 2022b)[†]						
LVEF ≥52,5% do 57,5% (n/N = 159/1009)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,63 (0,41; 0,97)	
LVEF ≥57,5% do 62,5% (n/N = 149/1122)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,87 (0,57; 1,33)	
LVEF ≥62,5% do 67,5% (n/N = 115/658)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	1,62 (0,96; 2,72)	bd.
LVEF ≥67,5% do 72,5% (n/N = 66/301)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,94 (0,46; 1,92)	
LVEF >72,5% (n/N = 26/147)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,13 (0,03; 0,48)	

[†] analiza w modelu *joint frailty*;

Zgodnie z wynikami predefiniowanej analizy, w subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% całkowita częstość HHF była liczbowo niższa w grupie leczonej empagliflozyną, w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 6,8 vs 7,9 zdarzeń na 100 pacjento-lat): HR = 0,83 (95% CI: 0,66; 1,04), trend nieistotny statystycznie (p = 0,11). W przypadku tego punktu końcowego wynik testu interakcji wskazywał na możliwą zależność pomiędzy wyjściową wartością LVEF a efektem empagliflozyny (p = 0,060). Bardzo zbliżony wynik uzyskano także w podgrupie z LVEF >50%: HR = 0,82 (95% CI: 0,64; 1,04), p = 0,11.

Wyniki analiz w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF w wąsko zdefiniowanych zakresach wartości (co 5 p.p.), wykazały zwiększenie ryzyka pierwszej i kolejnych HHF u chorych leczonych empagliflozyną z wyjściową wartością LVEF w zakresie ≥65% do <70% (HR = 1,81, wynik istotny statystycznie; *Anker*

Jardiance (empagliflozyna)

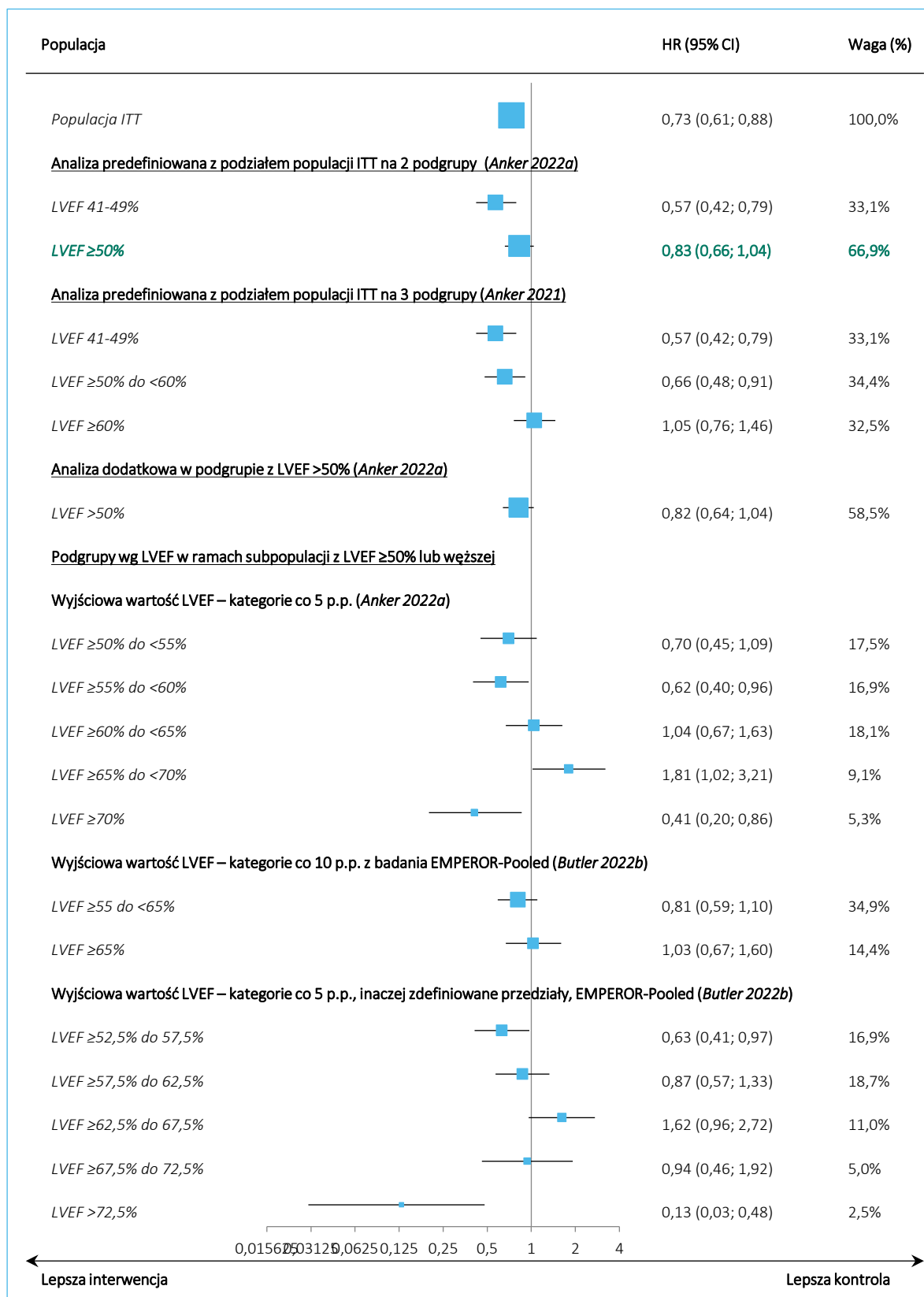
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

2022a) i z LVEF w zakresie $\geq 67,5\%$ do $72,5\%$ (HR = 1,62; *Butler 2022b*). Te i inne analizy wskazywały też na brak korzystnego efektu ocenianego leczenia (wartości HR bliskie jedności) u chorych z LVEF $\geq 60\%$ (*Anker 2021*), LVEF $\geq 60\%$ do $< 65\%$ (*Anker 2022a*) i LVEF $\geq 65\%$ (*Butler 2022b*). Jednocześnie ryzyko całkowite HHF pozostawało wyraźnie zmniejszone w niewielkich podgrupach pacjentów z najwyższymi wartościami LVEF: $\geq 70\%$ (HR = 0,41, wynik istotny statystycznie; *Anker 2022a*) i $> 72,5\%$ (HR = 0,13, wynik istotny statystycznie; *Butler 2022b*). Testy interakcji, przeprowadzone w poszczególnych analizach dawały zróżnicowane wyniki; istotną statystycznie interakcję efektu empagliflozyny z wyjściową wartością LVEF ($p = 0,008$) stwierdzono w analizie *Packer 2021a* wyodrębniającej trzy podgrupy (LVEF 41-49%, LVEF $\geq 50\%$ do < 60 , LVEF $\geq 60\%$).

Przyczyny opisanej wyżej niespójności efektu empagliflozyny w odniesieniu do HHF w podgrupach według LVEF zostały poddane szczegółowej analizie przez Europejską Agencję Leków (EMA) w ramach procedury rejestracyjnej (*EPAR Jardiance HFpEF 2022*). W podziale populacji badania *EMPEROR-Preserved* na podgrupy wg liczby HHF (1/2/3/4) liczba zdarzeń w grupie empagliflozyny była niższa niż w grupie kontrolnej w każdej z wyodrębnionych podgrup, z wyjątkiem chorych z ≥ 4 zdarzeniami HHF, w której liczby HHF były wyrównane pomiędzy grupami EMPA i placebo. Z kolei w subpopulacji chorych z ≥ 4 HHF liczby zdarzeń były zbliżone w grupie EMPA vs placebo w większości podgrup wg wyjściowej wartości LVEF, z wyjątkiem podgrupy z ≥ 4 zdarzeniami HHF i LVEF od 65% do $< 70\%$ (6 pacjentów w grupie EMPA miało 31 zdarzeń, a 1 pacjent w grupie placebo – 5) – co wpłynęło w sposób istotny na wynik oceny całkowitej liczby HHF w podgrupie z LVEF od 65% do $< 70\%$. Ostatecznie, mając również na uwadze brak pogorszenia wyników w podgrupie z LVEF $> 70\%$, EMA uznała, że omawiane, niekorzystne wyniki oceny omawianego II-rzędowego punktu końcowego mogą być dziełem przypadku i nie wspierają wniosku o pogorszonej skuteczności empagliflozyny u chorych z wyższymi wartościami LVEF (*EPAR Jardiance HFpEF 2022*). Ocenę tę potwierdziła pozytywną rekomendacją Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA i decyzją Komisji Europejskiej o rejestracji produktu leczniczego Jardiance w leczeniu objawowej przewlekłej HF, w tym HFpEF, bez ograniczeń dotyczących frakcji wyrzutowej (*ChPL Jardiance*).

Wyniki analiz w podgrupach według LVEF zawartych w publikacjach włączonych do przeglądu zestawiono również na wykresie.

Wykres 10. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-ROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

5.4.4.3 Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko pierwszej i kolejnych hospitalizacji z powodu HF w podgrupach wyodrębnionych w ramach ocenianej populacji z LVEF $>50\%$ (lub zbliżonej, z LVEF $\geq 50\%$). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 26. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	p trendu
	n zdarzeń/N	n zdarzeń/ 100 p-y	n zdarzeń/N	n zdarzeń/ 100 p-y		
Cała subpopulacja z LVEF $\geq 50\%$	285/2002	6,8	332/2003	7,9	0,83 (0,66; 1,04), p = 0,11 NNT = 38 (15; 68)	–
Płeć						
LVEF $\geq 50\%$ do $<60\%$ (Butler 2022c)[†]						
Mężczyźni	77/565	bd.	98/569	bd.	0,70 (0,45; 1,08)	0,108 [^]
Kobiety	52/463	bd.	84/461	bd.	0,62 (0,38; 0,99)	
LVEF $\geq 60\%$ (Butler 2022c)[†]						
Mężczyźni	85/421	bd.	69/431	bd.	1,32 (0,81; 2,13)	0,108 [^]
Kobiety	71/553	bd.	81/542	bd.	0,87 (0,56; 1,35)	
LVEF $\geq 55\%$ do $<65\%$ (Butler 2022b)[†]						
Mężczyźni	bd./524	bd.	Bd./524	bd.	0,92 (0,60; 1,40)	bd.
Kobiety	bd./547	bd.	Bd./497	bd.	0,70 (0,44; 1,11)	
LVEF $\geq 65\%$ (Butler 2022b)[†]						
Mężczyźni	bd./161	bd.	Bd./172	bd.	1,26 (0,64; 2,48)	bd.
Kobiety	bd./256	bd.	Bd./276	bd.	0,89 (0,50; 1,59)	
Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA (Ferreira 2022a)[§]						
Nie	152/1339	bd.	215/1346	bd.	0,64 (0,48; 0,85)	0,009
Tak	133/663	bd.	117/657	bd.	1,19 (0,83; 1,71)	

[†] analiza *post-hoc*;

[^] wynik szerszej analizy interakcji leczenia z płcią i kategorią LVEF, obejmującej trzy kategorie LVEF ($<50\%$, 50% - $<60\%$ i $\geq 60\%$);

[‡] wynik szerszej analizy wpływu LVEF, analizowanej jako zmienna ciągła, na efekt empagliflozyny, przy założeniu zależności liniowej, w całej populacji badania *EMPEROR-Pooled*;

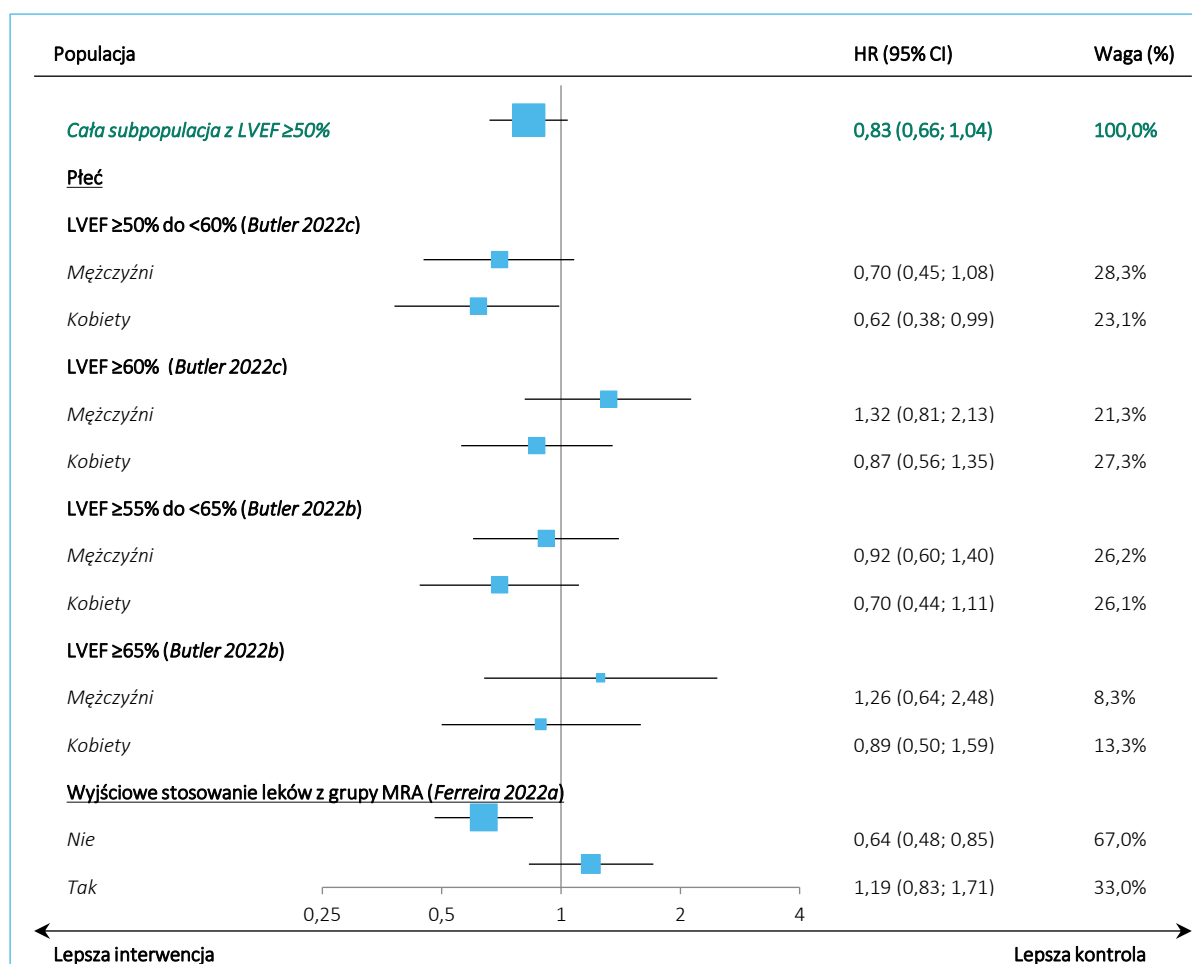
[§] analiza eksploracyjna

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

W subpopulacji pacjentów z LVEF w zakresie od $\geq 50\%$ do $< 60\%$ korzystny efekt empagliflozyny w postaci redukcji ryzyka całkowitej częstości HHF występował zarówno u mężczyzn jak i u kobiet, natomiast w podgrupach z wyższymi wartościami LVEF wyniki analiz sugerują brak redukcji ryzyka zdarzeń HHF u mężczyzn. W pracy *Butler 2022c* wpływ empagliflozyny na oceniany punkt końcowy nie wykazywał interakcji z wyjściową wartością LVEF w podgrupie kobiet (p interakcji = 0,269), przy możliwej zależności pomiędzy efektem leczenia a LVEF w podgrupie mężczyzn (p interakcji = 0,006). Ponadto w eksploracyjnej analizie wg wyjściowego stosowania leków z grupy MRA efekt empagliflozyny w postaci redukcji całkowitej częstości HHF był ograniczony do pacjentów niestosujących MRA (interakcja istotna statystycznie, $p = 0,009$). Wyniki omówionych analiz podgrup pokazano również na wykresie poniżej.

Wykres 11. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPE-ROR-Preserved* – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

5.4.5 Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne, lub CVD

5.4.5.1 Analiza w populacji ITT

Punkt końcowy, zdefiniowany jako wystąpienie pierwszej i kolejnych hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w badaniu *EMPEROR-Preserved* oceniono wyłącznie *post-hoc*, na potrzeby analizy porównawczej efektów empagliflozyny z terapią sakubitryl/walsartan ocenianą w badaniu *PARAGON-HF* (zastosowano definicje punktów końcowych i modele obliczeniowe takie jak w badaniu *PARAGON-HF*), opublikowanej w pracy *Anker 2022a*. Z uwagi na wspomniany cel analizy, ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono wyłącznie w subpopulacji chorych z wyjściową wartością LVEF >50% (zgodnie z kryteriami włączenia do badania *PARAGON-HF*), w związku z czym wynik w populacji ITT badania *EMPEROR-Preserved* nie był dostępny.

5.4.5.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

Wynik oceny empagliflozyny na ryzyko wystąpienia punktu końcowego w postaci ryzyka pierwszej i kolejnych HHF lub CVD, dodatkowo zdefiniowanego na potrzeby zestawienia z wynikami badania *PARAGON-HF* w pracy *Anker 2022a*, w populacji z LVEF >50%, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne, lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI) [^]	p interakcji
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	–
Analiza dodatkowa w podgrupie z LVEF >50% (<i>Anker 2022a</i>)[†]						
LVEF >50% (n/N = 778/3501)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,87 (0,71; 1,07), p = 0,18	–

[^] analizę przeprowadzono metodą opisaną w publikacji *Lin 2000*;

[†] analiza *post-hoc*

W subpopulacji pacjentów z wyjściową wartością LVEF >50% ryzyko pierwszej i kolejnych HHF lub CVD było liczbowo niższe w grupie empagliflozyny, w porównaniu z grupą kontrolną: HR = 0,87 (95% CI: 0,71; 1,07). Wynik ten nie był istotny statystycznie, niemniej należy mieć na uwadze zmniejszenie mocy statystycznej w analizie podgrup.

5.4.6 Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej, pierwsza i kolejne

5.4.6.1 Analiza w populacji ITT

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki oceny wpływu empagliflozyny na ryzyko hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej, z uwzględnieniem wszystkich hospitalizacji odnotowanych w okresie obserwacji (pierwszych i kolejnych).

Tabela 28. Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej, pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja ITT (Packer 2021a).

Populacja	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR (95% CI)
	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyny CV	1145	bd.	1333	bd.	0,84 (0,74; 0,95), p < 0,005

W okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca w grupie EMPA+SoC stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie całkowitej częstości hospitalizacji z przyczyny CV – o 16% w porównaniu do ryzyka w grupie placebo+SoC: HR = 0,84 (95% CI: 0,74; 0,95).

5.4.6.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko wystąpienia w okresie obserwacji badania pierwszej, jak i kolejnych hospitalizacji z przyczyn CV w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

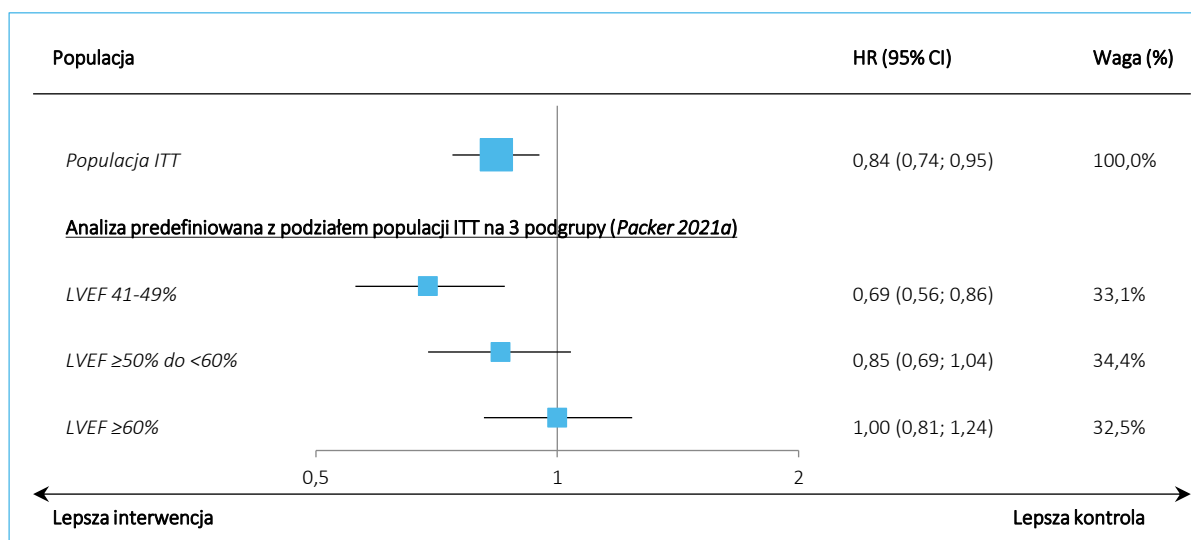
Tabela 29. Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej, pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	p trendu
	n zdarzeń/N	n zdarzeń/ 100 p-y	n zdarzeń/N	n zdarzeń/ 100 p-y		
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	1145/2997	bd.	1333/2991	bd.	0,84 (0,74; 0,95), p < 0,005	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 3 podgrupy (Packer 2021a)						

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	p trendu
	n zdarzeń/N	n zdarzeń/ 100 p-y	n zdarzeń/N	n zda- rzeń/ 100 p-y		
LVEF 41-49%	324/995	bd.	462/988	bd.	0,69 (0,56; 0,86)	
LVEF ≥50% do <60%	416/1028	bd.	471/1030	bd.	0,85 (0,69; 1,04)	0,02
LVEF ≥60%	405/974	bd.	400/973	bd.	1,00 (0,81; 1,24)	

W publikacjach z badania *EMPEROR-Preserved* nie zidentyfikowano oceny opisywanego punktu końcowego w niepodzielonej podgrupie z LVEF >50% lub ≥50%, jednak dostępne były wyniki w węższych podgrupach – z LVEF ≥50% do <60 i ≥60% (*Packer 2021a*). Cała wspomniana analiza, obejmująca trzy podgrupy wg LVEF (poza dwiema wymienionymi dopełniającą podgrupę z LVEF 41-49%) sugeruje zależność wpływu empagliflozyny na całkowitej częstości hospitalizacji z przyczyny CV od wyjściowej wartości LVEF. Korzyść z ocenianego leczenia była widoczna w podgrupach z LVEF 41-49% i ≥50% do <60%, przy braku efektu u chorych z LVEF ≥60%. Opisywana interakcja była istotna statystycznie ($p = 0,02$). Wyniki omówionej analizy podgrup przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 12. Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej, pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.



5.4.7 Zgon bez względu na przyczynę

5.4.7.1 Analiza w populacji ITT

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

Tabela 30. Zgon, bez względu na przyczynę; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja ITT (*Anker 2021*).

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

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

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

Tabela 31. Zgony według przyczyn; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Anker 2021*).

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Inne przyczyny CV	16/2997 (0,5%)	20/2991 (0,7%)
Przyczyna nieokreślona	33/2997 (1,1%)	31/2991 (1,0%)
Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe		
Przyczyna inna niż sercowo-naczyniowa, ogółem	203/2997 (6,8%)	183/2991 (6,1%)
Zakażenie (w tym posocznica)	91/2997 (3,0%)	78/2991 (2,6%)
Nowotwór złośliwy	39/2997 (1,3%)	34/2991 (1,1%)
Przyczyny żołądkowo-jelitowe	12/2997 (0,4%)	4/2991 (0,1%)
Uraz	13/2997 (0,4%)	2/2991 (0,1%)
Przyczyny nerkowe	4/2997 (0,1%)	10/2991 (0,3%)
Przyczyny płucne	6/2997 (0,2%)	5/2991 (0,2%)
Krwotok	3/2997 (0,1%)	3/2991 (0,1%)
Przyczyny wątrobowo-żółciowe	2/2997 (0,1%)	3/2991 (0,1%)
Przyczyny neurologiczne (inne niż sercowo-naczyniowe)	4/2997 (0,1%)	0/2991 (0,0%)
Samobójstwo	1/2997 (0,0%)	3/2991 (0,1%)
Procedura lub zabieg chirurgiczny inne niż sercowo-naczyniowe	3/2997 (0,1%)	1/2991 (0,0%)
Przyczyny trzustkowe	0/2997 (0,0%)	1/2991 (0,0%)
Inne przyczyny	25/2997 (0,8%)	39/2991 (1,3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

5.4.7.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko zgonu, bez względu na jego przyczynę, w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

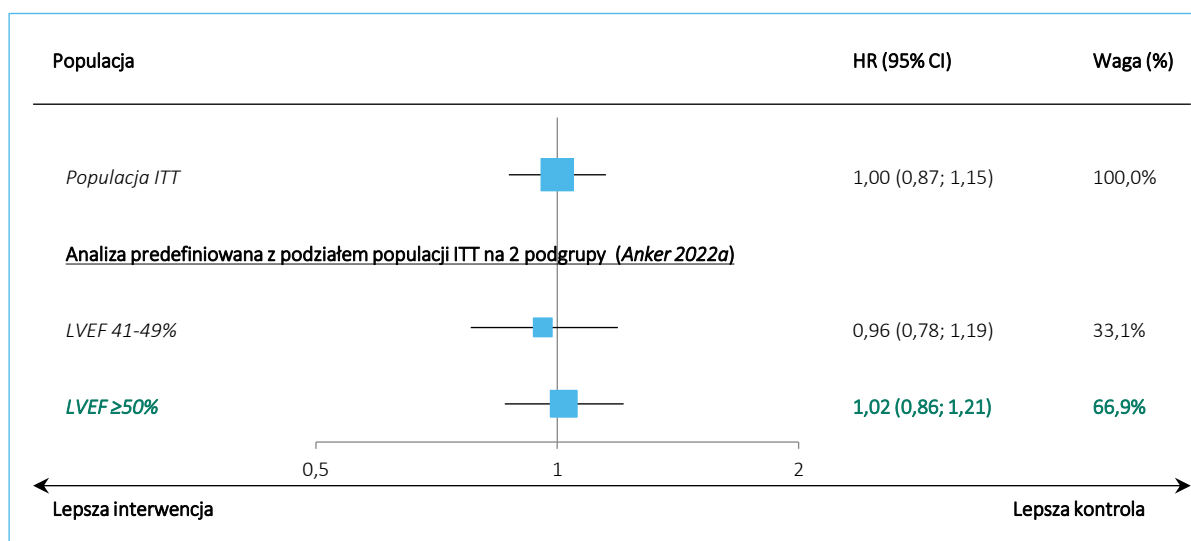
Tabela 32. Zgon, bez względu na przyczynę; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	p interakcji
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	422 (14,1%)	6,6	427 (14,3%)	6,7	1,00 (0,87; 1,15)	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	163/995 (16,4%*)	7,7	167/988 (16,9%*)	8,0	0,96 (0,78; 1,19), p = 0,72	0,68
LVEF ≥50%	259/2002 (12,9%*)	6,1	260/2003 (13,0%*)	6,1	1,02 (0,86; 1,21), p = 0,84	

* obliczono na podstawie dostępnych danych

W predefiniowanej analizie w subpopulacji z LVEF ≥50%, podobnie jak w populacji ITT, ryzyko zgonu u pacjentów w grupie empagliflozyny nie różniło się od tego ryzyka w grupie kontrolnej; HR = 1,02 (95%: 0,86; 1,21). Nie stwierdzono interakcji wpływu empagliflozyny na śmiertelność całkowitą z wyjściową wartością LVEF (p = 0,68).

Wykres 13. Zgon, bez względu na przyczynę; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.



5.4.8 Zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA

5.4.8.1 Analiza w populacji ITT

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

Tabela 33. Zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (poprawa); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja ITT (*Packer 2021a*).

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wizyta (nr tygodnia)	EMPA+SoC N = 2991	placebo+SoC N = 2997	OR (95% CI) [†]
148	779*	778*	1,48 (1,17; 1,88), p = 0,001

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

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

5.4.8.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej zebrano wszystkie odnalezione wyniki analiz wpływu empagliflozyny na prawdopodobieństwo poprawy objawów niewydolności serca w klasie NYHA w subpopulacjach według wyjściowej wartości LVEF. Z uwagi na niekompletność odnalezionych wyników (wartości OR dla subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ obliczono tylko dla jednego z wyróżnionych okresów obserwacji), dane w tabeli uzupełniono oszacowaniami własnymi parametrów EBM. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 34. Zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (poprawa); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (*Packer 2021a, Anker 2022a*).

Populacja	EMPA+SoC n/N (%)	placebo+SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)	aOR (95% CI)
Tydzień 12						
Wszyscy pacjenci	bd./2924	bd./2896	nd.	Nd.	Nd.	1,23 (1,07; 1,41), p = 0,004[†]
LVEF 41-49%	bd.	Bd.	–	–	–	–
LVEF $\geq 50\%$	294/1953 (15,1%)	262/1955 (13,4%)	1,12 (0,96; 1,31) p = 0,1396	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1392	1,15 (0,96; 1,37)* p = 0,1395*	bd., p = 0,1140 [^]

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC n/N (%)	placebo+SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)	aOR (95% CI)
Tydzień 32						
Wszyscy pacjenci	bd./2792	bd./2780	nd.	Nd.	Nd.	1,30 (1,14; 1,49), p < 0,0001
LVEF 41-49%	bd.	Bd.	–	–	–	–
LVEF ≥50%	359/1864 (19,3%)	309/1873 (16,5%)	1,17 (1,02; 1,34) p = 0,0278	0,03 (0,00; 0,05) NNT = 37 (20; 327) p = 0,0275	1,21 (1,02; 1,43)* p = 0,0277*	bd., p = 0,0163^
Tydzień 52						
Wszyscy pacjenci	bd./2689	bd./2683	nd.	Nd.	Nd.	1,37 (1,20; 1,57), p < 0,0001
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	bd.	Bd.	–	–	–	–
LVEF ≥50%	378/1804 (21,0%)	319/1814 (17,6%)	1,19 (1,04; 1,36) p = 0,0104	0,03 (0,01; 0,06) NNT = 30 (17; 126) p = 0,0102	1,24 (1,05; 1,47)* p = 0,0103*	1,32 (1,10; 1,56), p = 0,0033^
Analiza z doniesienia konferencyjnego Yousef 2022[§]						
LVEF 41-49%	bd./883	bd./869	nd.	Nd.	1,43 (1,14; 1,80)‡	bd.
LVEF ≥50%	bd./1806	bd./1814	nd.	Nd.	1,34 (1,14; 1,58), p < 0,001‡	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wieloczynnikowa analiza regresji (model Cox'a);

† wynik analizy regresji logistycznej dla zmiennych kategoryalnych, z dopasowaniem wyjściowej klasy NYHA;

‡ brak istotnej statystycznie interakcji pomiędzy podgrupami LVEF 41-49% i LVEF ≥50% (p = 0,64);

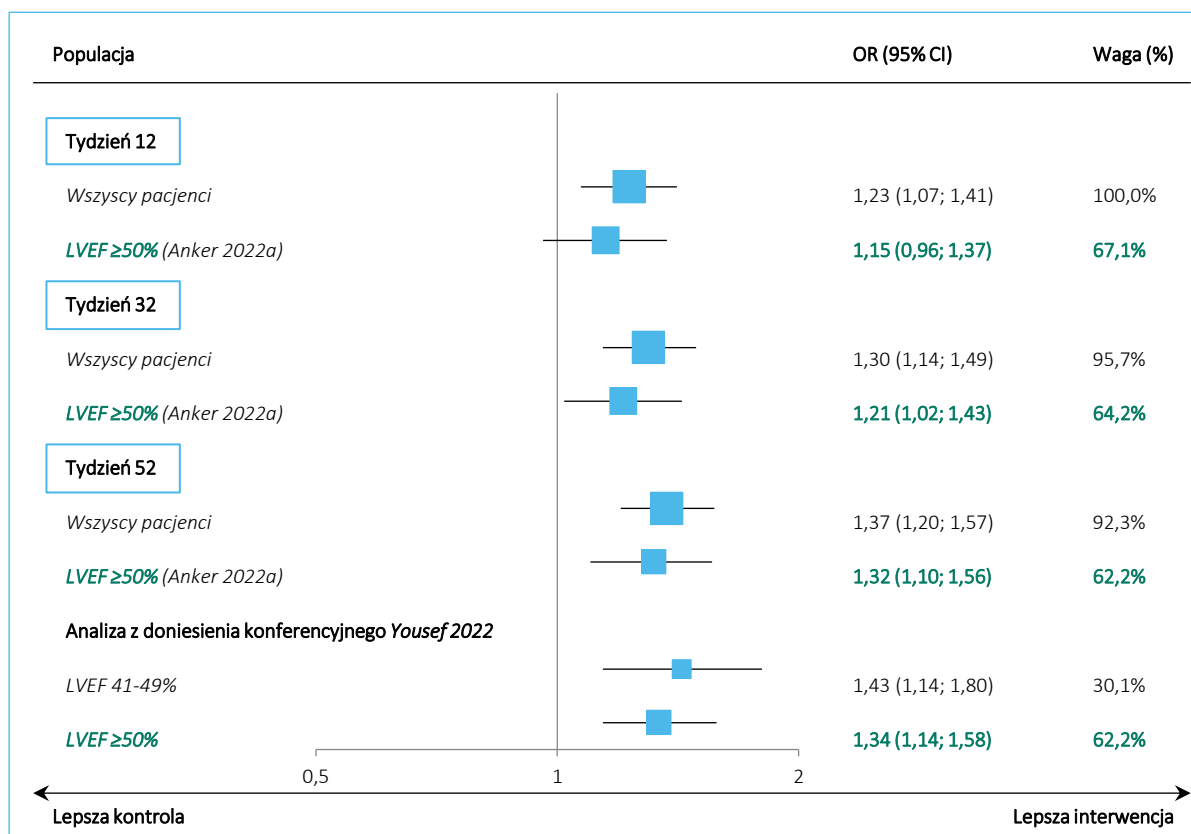
§ w źródłowym doniesieniu konferencyjnym nie podano informacji dotyczących metodyki tej analizy

W każdym z analizowanych okresów obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach leczenia, dodanie empagliflozyny do SoC było związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem zmniejszenia nasilenia objawów HF (zmniejszenia klasy NYHA), w porównaniu z placebo; po 32 i 52 tygodniach leczenia efekt ten był istotny statystycznie. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (52 tygodnie) szansa zmniejszenia klasy NYHA u pacjentów leczonych empagliflozyną była o ponad 30% większa, niż u pacjentów przyjmujących placebo: skorygowany OR = 1,32 (95% CI: 1,10; 1,56); RR = 1,19 (95% CI: 1,04; 1,36); NNT = 30 (95% CI: 17; 126). Dostępne wyniki w podgrupach według LVEF przedstawiono również na wykresie poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 14. Zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (poprawa); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (*Packer 2021a, Anker 2022a*).



† na wykresie przedstawiono wartości skorygowane OR, jeśli były dostępne dla danego okresu obserwacji i populacji

W kolejnej tabeli zebrano wyniki oceny wpływu leczenia empagliflozyną na prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia objawów HF, wyrażonego zwiększeniem klasy NYHA. Ten punkt końcowy został oceniony wyłącznie w subpopulacji chorych z LVEF ≥50% (brak oceny w populacji ITT oraz podgrupie dopełniającej).

Tabela 35. Zwiększenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (pogorszenie); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (*Packer 2021a, Anker 2022a*).

Populacja	EMPA+SoC n/N (%)	placebo+SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	aOR (95% CI)^
Tydzień 12						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	bd.	Bd.	–	–	–	–
LVEF 41-49%	bd.	Bd.	–	–	–	–

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC n/N (%)	placebo+SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	aOR (95% CI)^
LVEF ≥50%	60/1950 (3,1%)	80/1948 (4,1%)	0,75 (0,54; 1,04) p = 0,0852	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0839	0,74 (0,53; 1,04) p = 0,0851	bd., p = 0,0922
Tydzień 32						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	bd.	Bd.	–	–	–	–
LVEF 41-49%	bd.	Bd.	–	–	–	–
LVEF ≥50%	60/1862 (3,2%)	94/1868 (5,0%)	0,64 (0,47; 0,88) p = 0,0059	-0,02 (-0,03; -0,01) NNT = 56 (33; 188) p = 0,0054	0,63 (0,45; 0,87) p = 0,0059	bd., p = 0,0057
Tydzień 52						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	bd.	Bd.	–	–	–	–
LVEF 41-49%	bd.	Bd.	–	–	–	–
LVEF ≥50%	72/1802 (4,0%)	97/1810 (5,4%)	0,75 (0,55; 1,00) p = 0,0533	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0522	0,73 (0,54; 1,00) p = 0,0532	0,74 (0,54; 1,01), p = 0,0606

^ wieloczynnikowa analiza regresji (model Cox'a)

W każdym z analizowanych okresów obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach leczenia, dodanie empagliflozyny do SoC było związane ze zredukowanym ryzykiem zwiększenia nasilenia objawów HF (podwyższenia klasy NYHA), w porównaniu z placebo; po 32 tygodniach leczenia efekt ten był istotny statystycznie. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (52 tygodnie) szansa podwyższenia klasy NYHA u pacjentów leczonych empagliflozyną była o około 30% mniejsza, niż u pacjentów przyjmujących placebo: skorygowany OR = 0,74 (95% CI: 0,54; 1,01); RR = 0,75 (95% CI: 0,55; 1,00). Wynik ten nie spełnił kryteriów istotności statystycznej (p = 0,0606), jednak należy mieć na uwadze zmniejszoną moc statystyczną oceny w subpopulacji, w porównaniu z analizą w całej badanej próbie.

5.4.9 Pogorszenie czynności nerek

5.4.9.1 Analiza w populacji ITT

W badaniu *EMPEROR-Preserved* ocenie poddano wpływ terapii dodanej empagliflozyną na ryzyko pogorszenia czynności nerek zdefiniowanego jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o ≥40% lub do <15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² lub do <10 ml/min/1,73m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

<30 ml/min/1,73 m² (*composite renal outcome*). Uzyskane wyniki, pochodzące z publikacji *Anker 2021* i *Packer 2021c*, przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Tabela 36. Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja ITT (*Anker 2021, Packer 2021c, Anker 2022b*).

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dane z publikacji *Anker 2022b*;

[^] dane z publikacji *Packer 2021b* i *Anker 2022b*, analiza *post-hoc*

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

5.4.9.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko pogorszenia czynności nerek w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych

Jardiance (empagliflozyna)	w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA
----------------------------	---

wartości LVEF. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 37. Pogorszenie czynności nerek; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (*Packer 2021b, Packer 2021c*).

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		HR (95% CI)	p trendu
	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n/N (%)	n zdarzeń/ 100 p-y		
Pogorszenie czynności nerek wg definicji z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 40\%$ lub do <15 ml/min/1,73 m ² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² lub do <10 ml/min/1,73 m ² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	108/2997 (3,6%)	2,1	112/2991 (3,7%)	2,2	0,95 (0,73; 1,24)	–
Wyjściowa wartość LVEF						
LVEF 41-49%	30/994 (3,0%*)	bd.	35/987 (3,5%*)	bd.	0,87 (0,53; 1,42)	
LVEF $\geq 50\%$ do $<60\%$	39/1028 (3,8%*)	bd.	39/1030 (3,8%*)	bd.	1,03 (0,66; 1,61)	NS
LVEF $\geq 60\%$	39/974 (4,0%*)	bd.	38/973 (3,9%*)	bd.	0,95 (0,61; 1,49)	
Pogorszenie czynności nerek wg definicji z badań <i>DAPA-HF</i> i <i>DELIVER</i>[†] (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 50\%$ lub do <15 ml/min/1,73 m ² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² lub do <10 ml/min/1,73 m ² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	50/2997 (1,7%*)	bd.	62/2991 (2,1%*)	bd.	0,78 (0,54; 1,13)	–
Wyjściowa wartość LVEF						
LVEF 41-49%	10/994 (1,0%*)	bd.	26/987 (2,6%*)	bd.	0,41 (0,20; 0,85)	
LVEF $\geq 50\%$ do $<60\%$	17/1208 (1,4%*)	bd.	19/1030 (1,8%*)	bd.	0,84 (0,44; 1,63)	0,02
LVEF $\geq 60\%$	23/974 (2,4%*)	bd.	17/973 (1,7%*)	bd.	1,24 (0,66; 2,33)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† analiza *post-hoc*

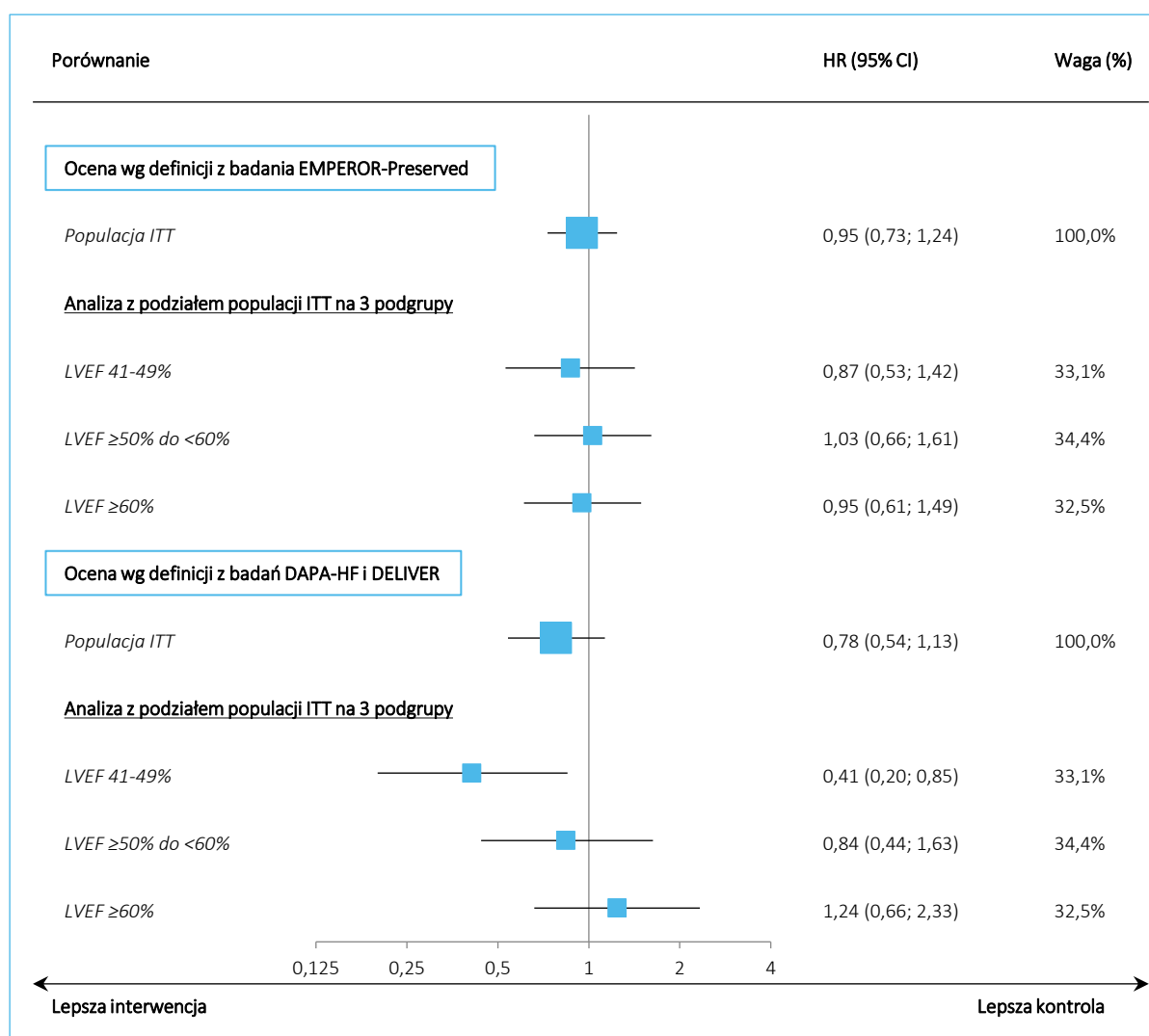
Analiza wpływu empagliflozyny na ryzyko pogorszenia czynności nerek w podgrupach wg LVEF przeprowadzona dla pierwotnej definicji tego złożonego punktu końcowego (z wartością odcięcia dla komponentu zmniejszenia eGFR wynoszącą 40%) wykazywała spójność wyników w trzech wyróżnionych podgrupach (z LVEF 41-49%, $\geq 50\%$ do $<60\%$ i $\geq 60\%$) oraz brak interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a LVEF. Oceniane leczenie nie powodowało redukcji ryzyka pogorszenia czynności nerek w żadnej z wymienionych podgrup. Z kolei analiza przeprowadzona dla zmodyfikowanej definicji (z wartością odcięcia

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

dla komponentu zmniejszenia eGFR wynoszącą 50% – definicja z badań *DAPA-HF* i *DELIVER*) sugeruje zróżnicowanie wpływu empagliflozyny na zdarzenia pogorszenia czynności nerek, z korzystnym efektem ograniczonym do pacjentów z niższymi wyjściowymi wartościami LVEF (41-49% i $\geq 50\%$ do $<60\%$) oraz istotną statystycznie interakcją efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF ($p = 0,02$). Wyniki omówionych analiz zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 15. Pogorszenie czynności nerek; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (*Packer 2021b*, *Packer 2021c*).



5.4.10 Średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. *slope*)

5.4.10.1 Analiza w populacji „on-treatment”

Ocenie w badaniu *EMPEROR-Preserved* poddano ponadto wskaźnik postępu nefropatii (tempo zmian) w postaci średniorocznej zmiany (ang. *slope*) szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR wg wzoru CKD-EPI) w grupach leczonych empagliflozyną i placebo (+SoC). Zgodnie z protokołem badania, wspomniany punkt końcowy analizowano w populacji pacjentów, dla których były dostępne wyniki oceny eGFR w okresie leczenia (populacja „on-treatment”). Średnie roczne zmiany eGFR oszacowane dla porównywanych ramion badania oraz różnicę średnich zmian, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. *slope*); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja „on-treatment” (Anker 2021).

Punkt końcowy	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok] [†] #	2925	-1,25 (0,11)	2911	-2,62 (0,11)	1,36 (1,06; 1,66), p < 0,001[^]

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

[^] zakładany poziom istotności statystycznej alfa = 0,001

W okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca obserwowano zmniejszenie średnich wartości eGFR w obu porównywanych grupach pacjentów. Oszacowany roczny spadek eGFR był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC, odpowiednio o 1,25 ml/min/1,73 m² vs 2,62 ml/min/1,73 m² względem wartości wyjściowych. Różnica zmian na korzyść empagliflozyny, świadcząca na spowolnieniu nefropatii, była istotna statystycznie; MD = 1,36 (95% CI: 1,06; 1,66) ml/min/1,73 m², p < 0,001.

5.4.10.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na średnioroczną zmianę eGFR w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 39. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. *slope*) [ml/min/1,73 m²/rok]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

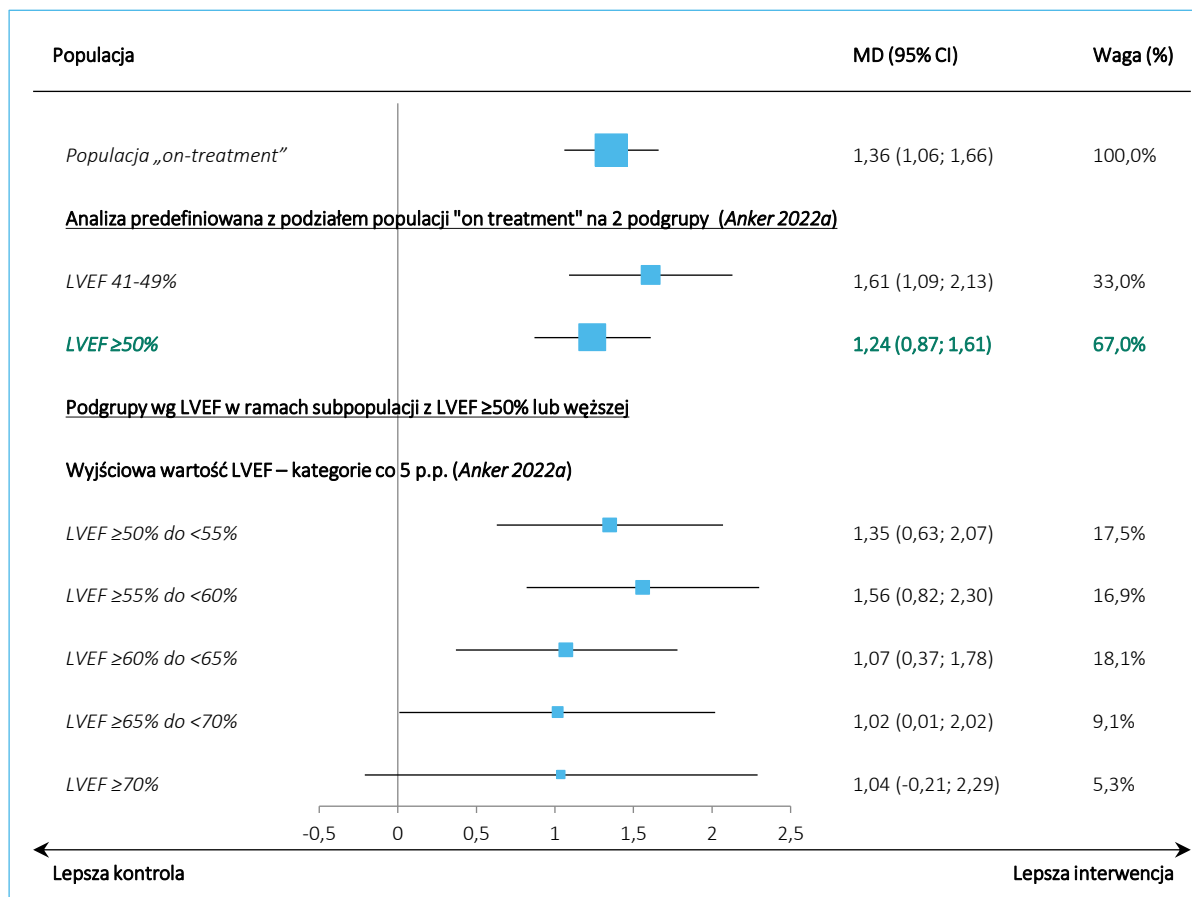
Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)	p interakcji
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)		
Wszyscy pacjenci (populacja „on-treatment”)	2925	-1,25 (0,11)	2911	-2,62 (0,11)	1,36 (1,06; 1,66), p < 0,001	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji „on-treatment” na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	973	bd.	954	bd.	1,61 (1,09; 2,13), p < 0,0001	0,25
LVEF ≥50%	1952	bd.	1957	bd.	1,24 (0,87; 1,61), p < 0,0001	
Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF ≥50% lub wyższej						
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 5 p.p. (Anker 2022a)						
LVEF ≥50% do <55%	bd.	-1,14 (bd.)	bd.	-2,49 (bd.)	1,35 (0,63; 2,07)	0,38
LVEF ≥55% do <60%	bd.	-1,32 (bd.)	bd.	-2,87 (bd.)	1,56 (0,82; 2,30)	
LVEF ≥60% do <65%	bd.	-1,57 (bd.)	bd.	-2,65 (bd.)	1,07 (0,37; 1,78)	
LVEF ≥65% do <70%	bd.	-1,25 (bd.)	bd.	-2,26 (bd.)	1,02 (0,01; 2,02)	
LVEF ≥70%	bd.	-1,82 (bd.)	bd.	-2,86 (bd.)	1,04 (-0,21; 2,29)	

Zgodnie z wynikami predefiniowanej analizy, w subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% średnioroczny spadek eGFR był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC. Różnica zmian na korzyść empagliflozyny, świadcząca na spowolnieniu nefropatii, była istotna statystycznie; MD = 1,24 (95% CI: 0,87; 1,61) ml/min/1,73 m², p < 0,001. Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF (p = 0,25).

Także w analizie z podgrupami zdefiniowanymi dla węższych zakresów wartości LVEF (co 5 p.p.) wyniki w podgrupach wykazywały spójny efekt empagliflozyny, w postaci spowolnienia ubytku eGFR, niezależnie od wyjściowej wartości LVEF, przy braku interakcji efektu leczenia z LVEF (p = 0,38).

Wyniki opisanych analiz w subpopulacjach wg LVEF zaprezentowano na wykresie.

Wykres 16. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. *slope*) [ml/min/1,73 m²/rok]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.



5.4.11 Jakość życia i objawy choroby

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

Analizowano trzy następujące wskaźniki wyliczane na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów w kwestionariuszu: wynik kliniczny (ang. *Clinical Summary Score*; KCCQ-CSS), całkowity wynik w skalach objawów (ang. *Total Symptom Score*; KCCQ-TSS) oraz wynik całkowity (ang. *Overall Summary Score*; KCCQ-OSS). Wskaźnik KCCQ-TSS służy ocenie częstości i nasilenia objawów, na wskaźnik KCCQ-CSS składają się wyniki w skalach dotyczących ograniczeń funkcjonowania fizycznego i objawowy (TSS), natomiast KCCQ-OSS obejmuje wskaźnik CSS oraz ocenę jakości życia i ograniczeń w funkcjonowaniu

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

społecznym. Wyniki oceny są wyrażane w zakresie od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa liczba punktów oznacza lepszy stan zdrowia (*Butler 2022a*).

Ocenie w poszukiwanej populacji ITT oraz podgrupie z LVEF $\geq 50\%$ poddano średnią zmianę w okresie 12, 32 i 52 od rozpoczęcia leczenia. Wyniki przedstawiono w podrozdziałach poniżej, odrębnie dla wskaźników KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS.

5.4.11.1 Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS

5.4.11.1.1 Analiza w populacji ITT

W tabeli poniżej zebrano dostępne wyniki oceny wpływu empagliflozyny na QoL pacjentów z HFpEF w postaci zmiany wskaźnika KCCQ-CSS, w populacji ITT badania *EMPEROR-Preserved*.

Tabela 40. Jakość życia i objawy choroby – średnia zmiana oceny KCCQ-CSS w okresie obserwacji wynoszącym 12, 32 i 52 tygodni [pkt]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja ITT i „on treatment” (*Butler 2022a*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC vs placebo+SoC; MD (95% CI)		
	12 tyg.	32 tyg.	52 tyg.
Analiza w populacji ITT, N = 2997 vs 2991 (<i>Butler 2022a</i>)[^]			
KCCQ-CSS, średnia zmiana względem wartości wyjściowej	1,03 (0,32; 1,74) p = 0,0044 [N = 2846 vs 2817]‡	1,24 (0,44; 2,04) p = 0,0025 [N = 2616 vs 2576]‡	1,50 (0,64; 2,36) p = 0,0007 [N = 2473 vs 2457]‡
Analiza w populacji populacja „on-treatment” (<i>Anker 2021</i>)[†]			
KCCQ-CSS, średnia zmiana względem wartości wyjściowej	bd.	Bd.	1,32 (0,45; 2,19)[§] [N = 2333 vs 2335]

[^] model efektów mieszanych dla pomiarów powtarzanych, z dopasowaniem charakterystyk wyjściowych, z imputacją brakujących wartości;

[†] model efektów mieszanych dla pomiarów powtarzanych, z dopasowaniem charakterystyk wyjściowych w populacji „on-treatment” (uwzględniono wyłącznie dane pacjentów z dostępnymi wynikami oceny wyjściowo i w okresie obserwacji);

[‡] analizę przeprowadzono w populacji ITT, z imputacją brakujących danych; w nawiasach kwadratowych podano liczbę pacjentów, dla których dane były dostępne w danym okresie obserwacji;

[§] średnie zmiany (SD) w porównywanych grupach EMPA+SoC vs placebo+SoC wyniosły, odpowiednio, 4,51 (SD: 0,31) vs 3,18 (SD: 0,31); wartości średnich zmian (w podziale na grupy) dla pozostałych wyników ujętych w tabeli nie były dostępne

Zgodnie z wynikami analizy średnich zmian przedstawionej w publikacji *Butler 2022a* we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika CSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS pomiędzy porównywanymi grupami

wynosiła 1,50 (95% CI: 0,64; 2,36) punktu na korzyść EMPA. Wszystkie różnice, po 12, 32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie.

5.4.11.1.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na zmianę wskaźnika KCCQ-CSS w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 41. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)	p interakcji
	N [^]	średnia (SE) [95% CI]	N [^]	średnia (SE) [95% CI]		
Tydzień 12 (Butler 2022a, Anker 2022a)						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	2846	bd.	2817	bd.	1,03 (0,32; 1,74) p = 0,0044	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	943	bd.	909	bd.	0,54 (-0,70; 1,78), p = 0,39	0,35
LVEF ≥50%	1903	bd.	1908	bd.	1,27 (0,40; 2,14), p = 0,004	
Tydzień 32 (Butler 2022a, Anker 2022a)						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	2616	bd.	2576	bd.	1,24 (0,44; 2,04), p = 0,0025	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	867	bd.	842	bd.	1,21 (-0,19; 2,62), p = 0,09	0,97
LVEF ≥50%	1749	bd.	1734	bd.	1,24 (0,26; 2,22), p = 0,013	
Tydzień 52 (Butler 2022a, Anker 2022a, Yousef 2022, Siddiqi 2023)						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	2473	bd.	2457	bd.	1,50 (0,64; 2,36) p = 0,0007	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a, Yousef 2022)						
LVEF 41-49%	801	4,86 (0,54)	795	3,30 (0,55)	1,56 (0,05; 3,06), p = 0,043	0,92
LVEF ≥50%	1672	4,24 (0,38)	1662	2,78 (0,38)	1,46 (0,42; 2,51), p = 0,006	
Analiza w podziałem populacji ITT na 3 podgrupy (Siddiqi 2023)⁺						
LVEF 41-49%	bd.	4,85 [3,78; 5,92]	bd.	3,30 [2,22; 4,37]	1,55 (0,05; 3,06)	0,390

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)	p interakcji
	N [^]	średnia (SE) [95% CI]	N [^]	średnia (SE) [95% CI]		
LVEF ≥50% do <60%	bd.	4,54 [3,51; 5,58]	bd.	2,28 [1,24; 3,33]	2,26 (0,79; 3,73)	
LVEF ≥60%	bd.	3,93 [2,86; 4,99]	bd.	3,29 [2,23; 4,35]	0,64 (-0,86; 2,13)	
Podgrupy wg LVEF w ramach subpopulacji z LVEF ≥50% lub węższej						
Wyjściowa wartość LVEF – kategorie co 10 p.p. z badania <i>EMPEROR-Pooled</i>, tydzień 52 (<i>Butler 2022b</i>)[†]						
≥55% do <65%	898	bd.	854	bd.	1,95 (0,48; 3,41)	bd.
≥65%	363	bd.	368	bd.	0,26 (-2,01; 2,52)	

[^] analizy przeprowadzono z imputacją brakujących danych; w kolumnie „N” podano liczbę pacjentów, dla których dane były dostępne w danym okresie obserwacji;

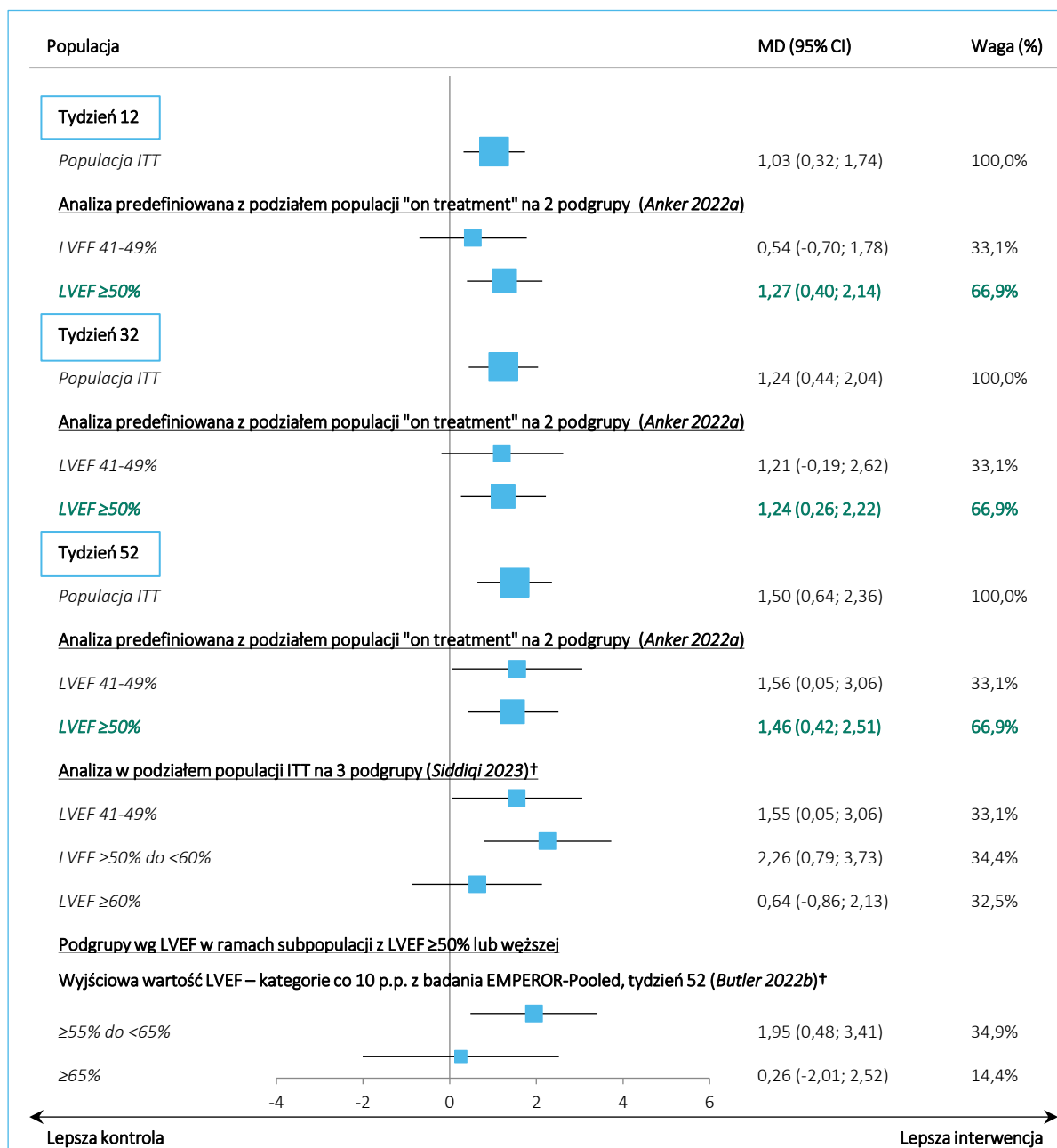
[†] analiza *post-hoc*

Zgodnie z wynikami predefiniowanej analizy, w subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika CSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła 1,46 (95% CI: 0,42; 2,51) punktu na korzyść EMPA. Wszystkie różnice, po 12, 32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie. Nie stwierdzono interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a wyjściową wartością LVEF.

Z kolei dwie inne analizy subpopulacji, w których wyodrębniono węższe przedziały wyjściowych wartości LVEF, sugerują osłabienie opisanego wyżej efektu empagliflozyny w podgrupach pacjentów z wyjściową wartością LVEF ≥60% (*Siddiqi 2023*) lub ≥65% (*Butler 2022b*). Niemniej, przeprowadzona tylko w jednej z wymienionych prac (*Siddiqi 2023*) analiza interakcji nie wykazała istotnej statystycznie zależności pomiędzy efektem empagliflozyny a wartością LVEF ($p = 0,39$).

Wyniki analiz podgrup wg wyjściowych wartości LVEF dla zmian wskaźnika KCCQ-CSS przedstawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 17. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.



5.4.11.1.3 Analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF ≥50%/>50%

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na zmiany wskaźnika KCCQ-CSS w podgrupach wyodrębnionych w ramach ocenianej populacji z LVEF >50% (lub zbliżonej, z LVEF ≥50%). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 42. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS [pkt], tydzień 52; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.

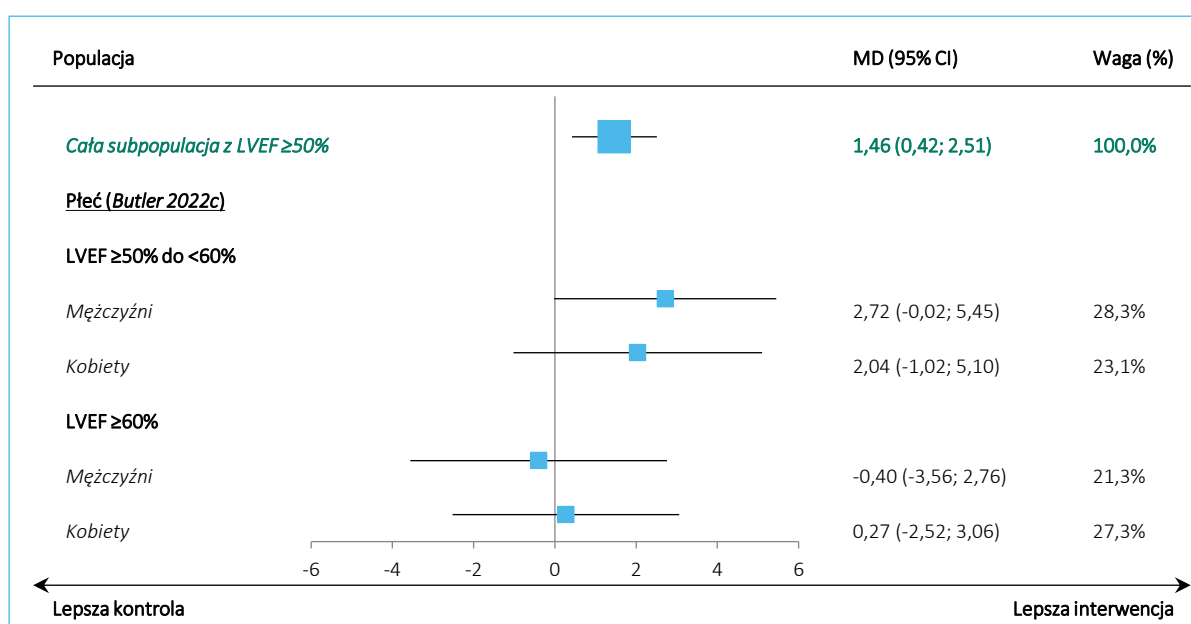
Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)*	p trendu
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)		
Cała subpopulacja z LVEF $\geq 50\%$	1672	4,24 (0,38)	1662	2,78 (0,38)	1,46 (0,42; 2,51)	–
Płeć (Butler 2022c)[†]						
LVEF $\geq 50\%$ do $<60\%$						
Mężczyźni	507	bd.	496	bd.	2,72 (-0,02; 5,45)	0,177 [^]
Kobiety	402	bd.	391	bd.	2,04 (-1,02; 5,10)	
LVEF $\geq 60\%$						
Mężczyźni	371	bd.	383	bd.	-0,40 (-3,56; 2,76)	0,177 [^]
Kobiety	489	bd.	477	bd.	0,27 (-2,52; 3,06)	

[†] analiza *post-hoc*;

[^] wynik szerszej analizy interakcji leczenia z płcią i kategorią LVEF, obejmującej trzy kategorie LVEF ($<50\%$, 50% - $<60\%$ i $\geq 60\%$)

W analizie *Butler 2022c* nie stwierdzono interakcji wpływu empagliflozyny na oceniany punkt końcowy z wyjściową wartością LVEF w odrębnej ocenie w podgrupach mężczyzn (p interakcji = 0,956) ani kobiet (p interakcji = 0,201). Niezależnie od płci poprawa wskaźnika KCCQ-CSS była wyraźniej zaznaczona u chorych z wyjściowym LVEF w zakresie od 50% do $<60\%$, w porównaniu do podgrupy z LVEF $\geq 60\%$.

Wykres 18. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS [pkt], tydzień 52; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

5.4.11.2 Średnia zmiana wyniku w KCCQ-TSS

5.4.11.2.1 Analiza w populacji ITT

W tabeli poniżej zebrano dostępne wyniki oceny wpływu empagliflozyny na QoL pacjentów z HFpEF w postaci zmiany wskaźnika KCCQ-CSS, w populacji ITT badania *EMPEROR-Preserved*.

Tabela 43. Jakość życia i objawy choroby – średnia zmiana oceny KCCQ-TSS w okresie obserwacji wynoszącym 12, 32 i 52 tygodni [pkt]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja ITT (*Butler 2022a*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC vs placebo+SoC; MD (95% CI) [^] (N = 2997 vs 2991)		
	12 tyg.	32 tyg.	52 tyg.
KCCQ-TSS, średnia zmiana względem wartości wyjściowej	1,77 (0,98; 2,56) p < 0,0001 [N = 2846 vs 2817]‡	1,53 (0,65; 2,40) p = 0,0006 [N = 2616 vs 2575]‡	2,07 (1,15; 2,99) p < 0,0001 [N = 2472 vs 2457]‡

[^] model efektów mieszanych dla pomiarów powtarzanych, z dopasowaniem charakterystyk wyjściowych, z imputacją brakujących wartości;

‡ analizę przeprowadzono w populacji ITT, z imputacją brakujących danych; w nawiasach kwadratowych podano liczbę pacjentów, dla których dane były dostępne w danym okresie obserwacji

Zgodnie z wynikami analizy średnich zmian przedstawionej w publikacji *Butler 2022a* we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika TSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-TSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła 2,07 (95% CI: 1,15; 2,99) punktu na korzyść EMPA. Wszystkie różnice, po 12, 32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie.

5.4.11.2.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na zmianę wskaźnika KCCQ-TSS w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 44. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-TSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)	p interakcji
	N [^]	średnia (SD)	N [^]	średnia (SD)		
Tydzień 12 (Butler 2022a, Anker 2022a)						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	2846	bd.	2817	bd.	1,77 (0,98; 2,56) p < 0,0001	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	943	bd.	909	bd.	1,24 (-0,14; 2,62), p = 0,078	0,37
LVEF ≥50%	1903	bd.	1908	bd.	2,01 (1,05; 2,98), p < 0,001	
Tydzień 32 (Butler 2022a, Anker 2022a)						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	2616	bd.	2575	bd.	1,53 (0,65; 2,40) p = 0,0006	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	867	bd.	842	bd.	1,33 (-0,20; 2,85), p = 0,088	0,77
LVEF ≥50%	1749	bd.	1733	bd.	1,60 (0,54; 2,67), p = 0,003	
Tydzień 52 (Butler 2022a, Anker 2022a, Siddiqi 2023)						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	2472	bd.	2457	bd.	2,07 (1,15; 2,99) p < 0,0001	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	801	bd.	795	bd.	1,91 (0,29; 3,53), p = 0,021	0,82
LVEF ≥50%	1671	bd.	1662	bd.	2,14 (1,02; 3,26), p < 0,001	
Analiza w podziałem populacji ITT na 3 podgrupy (Siddiqi 2023)[†]						
LVEF 41-49%	bd.	6,10 (4,95; 7,24)	bd.	4,19 (3,04; 5,34)	1,91 (0,29; 3,53)	0,710
LVEF ≥50% do <60%	bd.	5,74 (4,63; 6,85)	bd.	2,97 (1,85; 4,09)	2,77 (1,19; 4,34)	
LVEF ≥60%	bd.	5,70 (4,56; 6,83)	bd.	4,20 (3,07; 5,34)	1,49 (-0,11; 3,09)	

[^] analizy przeprowadzono z imputacją brakujących danych; w kolumnie „N” podano liczbę pacjentów, dla których dane były dostępne w danym okresie obserwacji;

[†] analiza *post-hoc*

Zgodnie z wynikami predefiniowanej analizy, w subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika TSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła 2,14 (95% CI: 1,02; 3,26) punktu na korzyść EMPA. Wszystkie różnice, po 12, 32 i 52 tyg.

Jardiance (empagliflozyna)

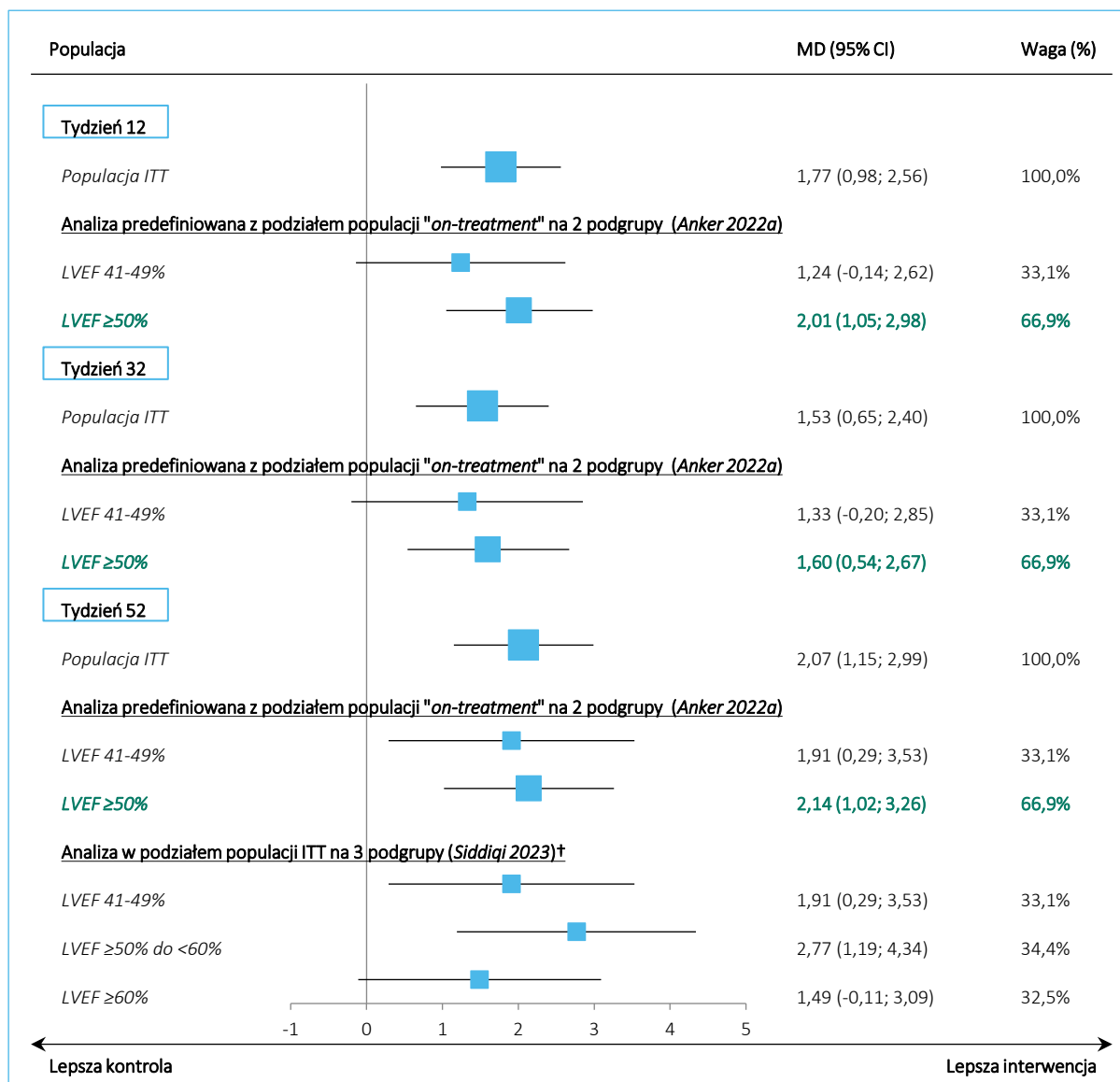
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie. Nie stwierdzono interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a wyjściową wartością LVEF.

Korzystny wpływ empagliflozyny na QoL, wyrażony wyższą wartością wskaźnika KCCQ-TSS był spójny w podgrupach wg LVEF także w analizie z inaczej zdefiniowanymi przedziałami wartości LVEF (41-49%, $\geq 50\%$ do $<60\%$ i $\geq 60\%$).

Wyniki analiz podgrup wg LVEF przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 19. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-TSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.



5.4.11.3 Średnia zmiana wyniku w KCCQ-OSS

5.4.11.3.1 Analiza w populacji ITT

W tabeli poniżej zebrano dostępne wyniki oceny wpływu empagliflozyny na QoL pacjentów z HFpEF w postaci zmiany wskaźnika KCCQ-OSS, w populacji ITT badania *EMPEROR-Preserved*.

Tabela 45. Jakość życia i objawy choroby – średnia zmiana oceny KCCQ-OSS w okresie obserwacji wynoszącym 12, 32 i 52 tygodni [pkt]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja ITT (*Butler 2022a*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC vs placebo+SoC; MD (95% CI) [^] (N = 2997 vs 2991)		
	12 tyg.	32 tyg.	52 tyg.
KCCQ-OSS, średnia zmiana względem wartości wyjściowej	1,10 (0,40; 1,81) p = 0,0022 [N = 2846 vs 2817]‡	1,53 (0,75; 2,32) p = 0,0001 [N = 2616 vs 2576]‡	1,60 (0,76; 2,44) p = 0,0002 [N = 2473 vs 2457]‡

[^] model efektów mieszanych dla pomiarów powtarzanych, z dopasowaniem charakterystyk wyjściowych, z imputacją brakujących wartości;

‡ analizę przeprowadzono w populacji ITT, z imputacją brakujących danych; w nawiasach kwadratowych podano liczbę pacjentów, dla których dane były dostępne w danym okresie obserwacji

Zgodnie z wynikami analizy średnich zmian przedstawionej w publikacji *Butler 2022a* we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika OSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-OSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła 1,60 (95% CI: 0,76; 2,44) punktu na korzyść EMPA. Wszystkie różnice, po 12, 32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie.

5.4.11.3.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na zmianę wskaźnika KCCQ-OSS w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 46. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-OSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)	p interakcji
	N [^]	średnia (SD)	N [^]	średnia (SD)		
Tydzień 12 (Butler 2022a, Anker 2022a)						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	2846	bd.	2817	bd.	1,10 (0,40; 1,81) p = 0,0022	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	943	bd.	909	bd.	0,13 (-1,10; 1,36), p = 0,84	0,06
LVEF ≥50%	1903	bd.	1908	bd.	1,57 (0,71; 2,43), p < 0,001	
Tydzień 32 (Butler 2022a, Anker 2022a)						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	2616	bd.	2576	bd.	1,53 (0,75; 2,32) p = 0,0001	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	867	bd.	842	bd.	1,13 (-0,24; 2,51), p = 0,11	0,49
LVEF ≥50%	1749	bd.	1734	bd.	1,72 (0,76; 2,68), p < 0,001	
Tydzień 52 (Butler 2022a, Anker 2022a, Siddiqi 2023)						
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	2473	bd.	2457	bd.	1,60 (0,76; 2,44) p = 0,0002	–
Analiza predefiniowana z podziałem populacji ITT na 2 podgrupy (Anker 2022a)						
LVEF 41-49%	801	bd.	795	bd.	1,55 (0,08; 3,03), p = 0,039	0,93
LVEF ≥50%	1672	bd.	1662	bd.	1,63 (0,60; 2,65), p = 0,002	
Analiza w podziałem populacji ITT na 3 podgrupy (Siddiqi 2023)[†]						
LVEF 41-49%	bd.	5,32 (4,28; 6,36)	bd.	3,77 (2,72; 4,82)	1,55 (0,08; 3,02)	0,551
LVEF ≥50% do <60%	bd.	5,04 (4,03; 6,05)	bd.	2,73 (1,71; 3,75)	2,30 (0,87; 3,74)	
LVEF ≥60%	bd.	4,53 (3,49; 5,57)	bd.	3,61 (2,57; 4,64)	0,92 (-0,54; 2,39)	

[^] analizy przeprowadzono z imputacją brakujących danych; w kolumnie „N” podano liczbę pacjentów, dla których dane były dostępne w danym okresie obserwacji;

[†] analiza *post-hoc*

Zgodnie z wynikami predefiniowanej analizy, w subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wskaźnika OSS, niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-OSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła 1,63 (95% CI: 0,60; 2,65) punktu na korzyść EMPA. Wszystkie różnice, po 12, 32 i 52

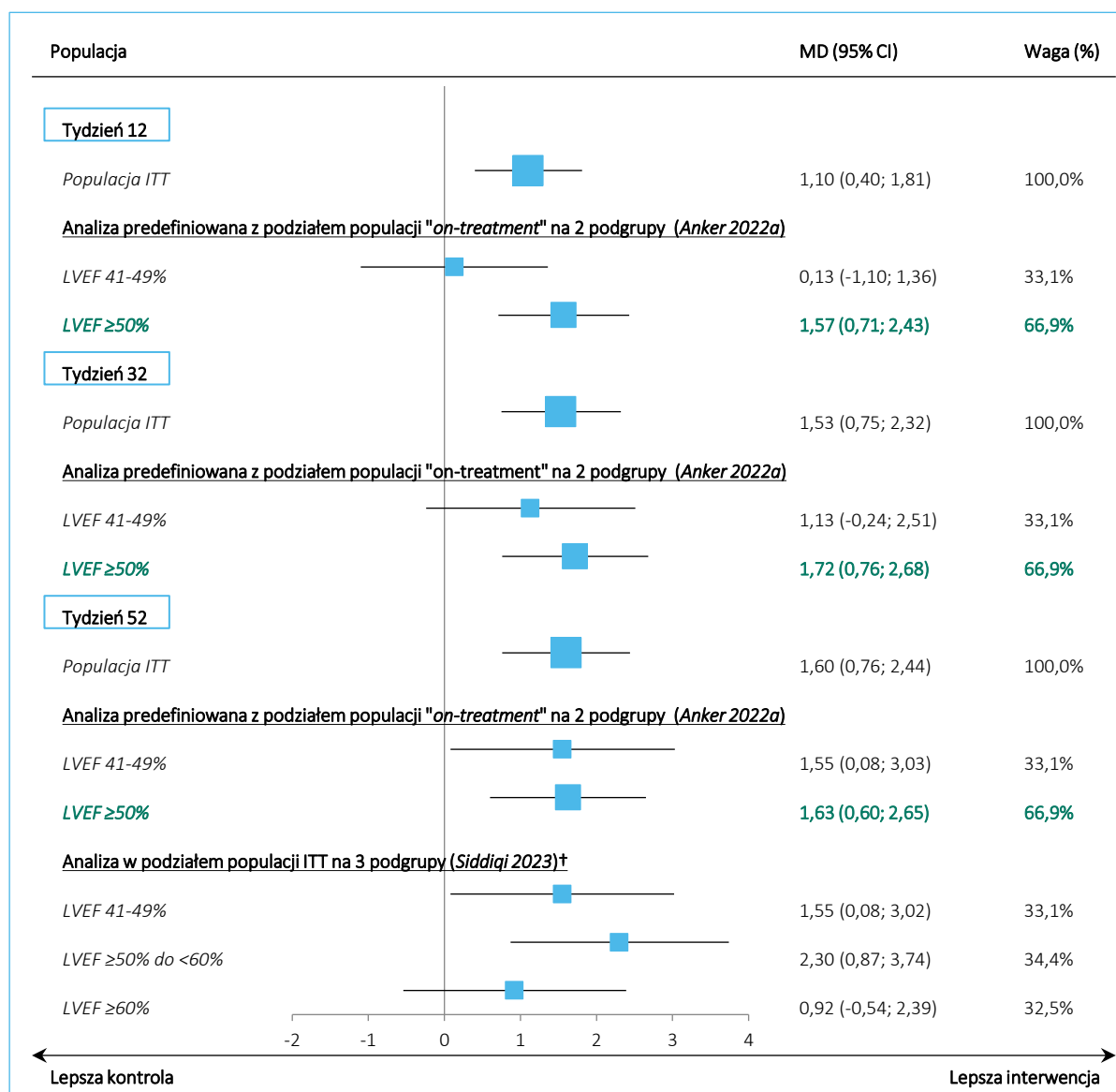
Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

tyg. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie. Wynik testu interakcji sugeruje możliwość interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a wyjściową wartością LVEF po 12 tygodniach leczenia ($p = 0,06$) – w tym okresie odnotowano zmniejszony efekt ocenianego leczenia w subpopulacji z HFmrEF (LVEF 41-49%), przy istotnej korzyści w ocenianej podgrupie z LVEF $\geq 50\%$.

Analiza subpopulacji, w których wyodrębniono węższe przedziały wyjściowych wartości LVEF, sugeruje ponadto osłabienie opisanego wyżej efektu empagliflozyny w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością LVEF $\geq 60\%$ po 52 tygodniach leczenia (Siddiqi 2023).

Wykres 20. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-OSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

5.4.12 Zmiana ciśnienia tętniczego krwi

5.4.12.1 Analiza w populacji z dostępnymi wynikami

W publikacjach z badania *EMPEROR-Preserved* zidentyfikowano wynik oceny wpływu empagliflozyny na ciśnienie tętnicze krwi. W całej populacji badania (populacja pacjentów z dostępnymi wynikami pomiarów, bez imputacji brakujących wyników) dostępne były dane liczbowe wyłącznie dla zmian ciśnienia skurczowego (SBP). Wyniki w całej populacji pacjentów z dostępnymi danymi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Ciśnienie tętnicze krwi, zmiana względem wartości wyjściowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja z dostępnymi wynikami (*Anker 2021*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC		placebo+SoC		aMD (95% CI) [^]
	N	średnia (SE)	N	średnia (SE)	
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, zmiana względem wartości wyjściowej	2501	-1,8 (0,3)	2476	-0,6 (0,3)	-1,2 (-2,1; -0,3)

[^] analiza w modelu efektów mieszanych dla pomiarów powtarzanych

Zgodnie z analizą przedstawioną w publikacji *Anker 2021* leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie, lecz niewielkim (MD = -1,2 [95% CI: -2,1; -0,3] spadkiem SBP, w porównaniu z placebo.

Ponadto w publikacji *Böhm 2023* przedstawiono graficznie wyniki oceny zmian ciśnienia rozkurczowego (DBP) w grupach empagliflozyny i placebo (brak danych liczbowych). Zmiany DBP u leczonych empagliflozyną skorygowane efektem placebo były, wg autorów pracy *Böhm 2023*, niewielkie i klinicznie nieistotne.

5.4.12.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na wartości ciśnienia tętniczego krwi, skurczowego i rozkurczowego, w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości LVEF (*Böhm 2023*; analiza *post-hoc*). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 48. Ciśnienie tętnicze krwi – wartości końcowe i zmiana względem wartości wyjściowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (*Anker 2021, Böhm 2023*).

Populacja	EMPA+SoC			placebo+SoC			Różnica zmian aMD (SE) [95% CI]	p interakcji
	N	średnia (SE)	średnia skorygowana (SE) [95% CI]	N	średnia (SE)	średnia skorygowana (SE) [95% CI]		
Ciśnienie skurczowe [mmHg]								
Wartości wyjściowe								
Wszyscy pacjenci z dostępnymi wynikami	2297	131,8 (SD: 15,6)	–	2291	131,9 (SD: 15,7)	–	–	–
LVEF 41-49%	986	130,5 (0,5)	–	963	130,6 (0,5)	–	–	–
LVEF ≥50%	1984	132,4 (0,4)	–	1983	132,5 (0,4)	–	–	–
Tydzień 4								
Wszyscy pacjenci z dostępnymi wynikami	–	bd.	Bd.	–	bd.	Bd.	Bd.	–
Analiza z podziałem populacji z dostępnymi wynikami na 2 podgrupy (<i>Böhm 2023</i>)[†]								
LVEF 41-49%	981	127,7 (0,5)	127,7 (0,4) [126,8; 128,5]	956	129,6 (0,5)	129,4 (0,4) [128,5; 130,3]	-1,7 (0,6) [-3,0;-0,5], p = 0,006	0,56
LVEF ≥50%	1974	129,6 (0,4)	129,6 (0,3) [129,0; 130,2]	1969	131,7 (0,4)	131,8 (0,3) [131,2; 132,4]	-2,2 (0,4) [-3,0;-1,3], p < 0,0001	
Tydzień 12								
Wszyscy pacjenci z dostępnymi wynikami	–	bd.	Bd.	–	bd.	Bd.	Bd.	–
Analiza z podziałem populacji z dostępnymi wynikami na 2 podgrupy (<i>Böhm 2023</i>)[†]								
LVEF 41-49%	951	127,0 (0,6)	127,0 (0,5) [126,1; 127,9]	918	129,7 (0,6)	129,5 (0,5) [128,5; 130,4]	-2,5 (0,7) [-3,8;-1,2], p = 0,0002	0,99
LVEF ≥50%	1913	128,9 (0,4)	129,0 (0,3) [128,3; 129,6]	1926	131,4 (0,4)	131,5 (0,3) [130,8; 132,1]	-2,5 (0,5) [-3,4;-1,6], p < 0,0001	
Tydzień 52								
Wszyscy pacjenci z dostępnymi wynikami	2501	bd.	Bd.	2476	bd.	Bd.	-1,2 [-2,1;-0,3][^]	–
Analiza z podziałem populacji z dostępnymi wynikami na 2 podgrupy (<i>Böhm 2023</i>)[†]								
LVEF 41-49%	803	129,1 (0,7)	128,7 (0,6) [127,6; 129,8]	801	130,7 (0,6)	130,4 (0,6) [129,3; 131,5]	-1,7 (0,8) [-3,2;-0,1], p = 0,03	0,46

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC			placebo+SoC			Różnica zmian aMD (SE) [95% CI]	p interakcji
	N	średnia (SE)	średnia skorygowana (SE) [95% CI]	N	średnia (SE)	średnia skorygowana (SE) [95% CI]		
LVEF ≥50%	1698	130,7 (0,4)	130,7 (0,4) [130,0; 131,5]	1675	131,8 (0,5)	131,7 (0,4) [131,0; 132,5]	-1,0 (0,5) [-2,0; 0,1], p = 0,07	
Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]								
Wartości wyjściowe								
Wszyscy pacjenci z dostępnymi wynikami	2297	bd.	–	2291	bd.	–	–	–
Analiza z podziałem populacji z dostępnymi wynikami na 2 podgrupy (Böhm 2023)[†]								
LVEF 41-49%	986	76,2 (0,3)	–	963	76,6 (0,3)	–	–	
LVEF ≥50%	1984	75,5 (0,2)	–	1983	75,3 (0,2)	–	–	
Tydzień 4								
Wszyscy pacjenci z dostępnymi wynikami	–	bd.	Bd.	–	bd.	Bd.	Bd.	–
Analiza z podziałem populacji z dostępnymi wynikami na 2 podgrupy (Böhm 2023)[†]								
LVEF 41-49%	981	74,4 (0,3)	74,5 (0,3) [73,9; 75,1]	956	75,8 (0,3)	75,6 (0,3) [75,0; 76,2]	-1,1 (0,4) [-1,9; -0,3], p = 0,007	0,32
LVEF ≥50%	1974	73,9 (0,3)	73,8 (0,2) [73,4; 74,2]	1969	74,3 (0,2)	74,4 (0,2) [74,0; 74,8]	-0,6 (0,3) [-1,2; 0,0], p = 0,04	
Tydzień 12								
Wszyscy pacjenci z dostępnymi wynikami	–	bd.	Bd.	–	bd.	Bd.	Bd.	–
Analiza z podziałem populacji z dostępnymi wynikami na 2 podgrupy (Böhm 2023)[†]								
LVEF 41-49%	951	74,4 (0,4)	74,4 (0,3) [73,9; 75,0]	918	76,0 (0,3)	75,8 (0,3) [75,2; 76,4]	-1,3 (0,4) [-2,2; -0,5], p = 0,001	0,25
LVEF ≥50%	1913	73,9 (0,3)	73,8 (0,2) [73,4; 74,2]	1926	74,5 (0,2)	74,6 (0,2) [74,2; 75,0]	-0,8 (0,3) [-1,3; -0,2], p = 0,01	
Tydzień 52								
Wszyscy pacjenci z dostępnymi wynikami	–	bd.	Bd.	–	bd.	Bd.	Bd.	–
Analiza z podziałem populacji z dostępnymi wynikami na 2 podgrupy (Böhm 2023)[†]								
LVEF 41-49%	803	75,4 (0,4)	75,4 (0,3) [74,8; 76,1]	801	76,5 (0,4)	76,2 (0,3) [75,5; 76,9]	-0,8 (0,5) [-1,7; 0,2], p = 0,12	0,16

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC			placebo+SoC			Różnica zmian aMD (SE) [95% CI]	p interakcji
	N	średnia (SE)	średnia skorygowana (SE) [95% CI]	N	średnia (SE)	średnia skorygowana (SE) [95% CI]		
LVEF ≥50%	1698	74,6 (0,3)	74,5 (0,2) [74,0; 75,0]	1675	74,4 (0,3)	74,4 (0,2) [74,0; 74,9]	0,1 (0,3) [-0,6; 0,7], p = 0,85	

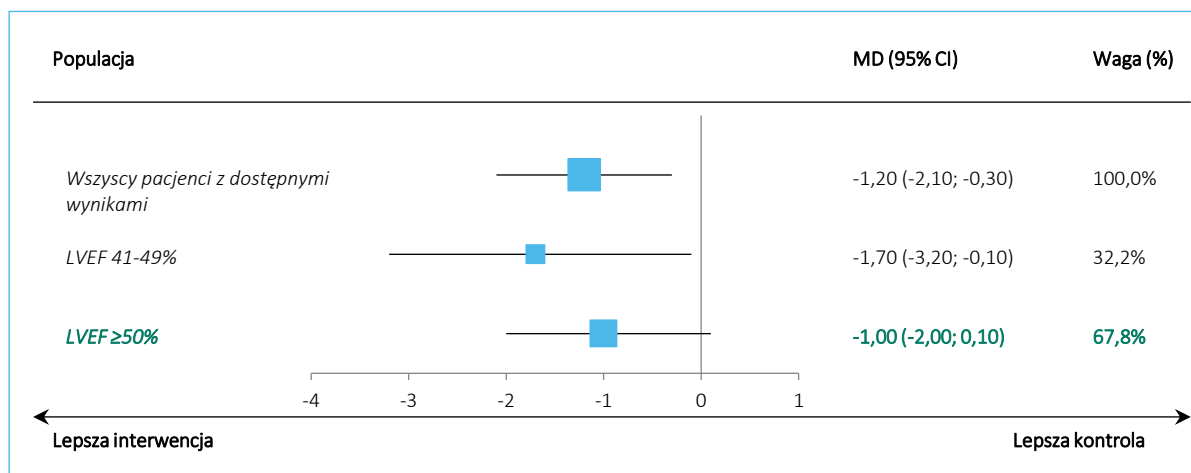
[^] średnie zmiany (SE) względem wartości wyjściowych w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC: -1,8 (0,3) vs -0,6 (0,3);

[†] analiza *post-hoc*

Zgodnie z dostępnymi danymi, w populacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% leczenie empagliflozyną, w porównaniu z placebo, powodowało niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zarówno SBP, jak i DBP. Obserwowane zmiany były istotne statystycznie w krótszych okresach obserwacji (tydzień 4 i tydzień 12). Nie stwierdzono interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a wyjściową wartością LVEF.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik analizy w podgrupach dla oceny zmian SBP w 52 tyg. obserwacji (dla pozostałych analiz – w innych okresach obserwacji i dla DBP, nie odnaleziono wyników w populacji ITT badania).

Wykres 21. Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi – wartości końcowe i zmiana względem wartości wyjściowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (Anker 2021, Böhm 2023).



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

5.5 Bezpieczeństwo

5.5.1 Zdarzenia niepożądane

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

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

Przedstawione poniżej dane na temat występowania zdarzeń niepożądanych pochodzą z głównej publikacji wraz z załącznikiem (*Anker 2021*) oraz z dodatkowej pracy *Ferreira 2024*.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki oceny ryzyka AEs ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a także częstość występowania poszczególnych AEs wybranych przez autorów i zaprezentowanych w publikacji *Anker 2021*.

Podano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs) lub wybrane zdarzenia niepożądane, z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną oraz grupę kontrolną. Dodatkowo na podstawie dostępnych wartości obliczono względne i bezwzględne parametry ryzyka klinicznego związane ze stosowaniem empagliflozyny dodanej do leczenia podstawowego u chorych z niewydolnością serca z LVEF >40%.

Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Anker 2021*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
≥1 zdarzenie niepożądane	2574/2996 (85,9%)	2585/2989 (86,5%)	0,99 (0,97; 1,01) p = 0,5232	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5232
≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>serious adverse event</i>)	1436/2996 (47,9%)	1543/2989 (51,6%)	0,93 (0,88; 0,98) p = 0,0043	-0,04 (-0,06; -0,01) NNT = 28 (17; 87) p = 0,0043
AEs prowadzące do przerwania leczenia	571/2996 (19,1%)	551/2989 (18,4%)	1,03 (0,93; 1,15) p = 0,5360	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5359

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy	EMPA+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	
Najważniejsze zdarzenia niepożądane wybrane przez autorów					
Niedociśnienie	311/2996 (10,4%)	257/2989 (8,6%)	1,21 (1,03; 1,41) p = 0,0189	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 57 (31; 336) p = 0,0186	
Objawowe niedociśnienie	197/2996 (6,6%)	156/2989 (5,2%)	1,26 (1,03; 1,54) p = 0,0263	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 74 (40; 613) p = 0,0259	
Ostra niewydolność nerek	363/2996 (12,1%)	384/2989 (12,8%)	0,94 (0,82; 1,08) p = 0,3924	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3923	
Kwasica ketonowa†	4/2996 (0,1%)	5/2989 (0,2%)	0,80 (0,21; 2,97) p = 0,7366	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7361	
Uszkodzenie wątroby	115/2996 (3,8%)	155/2989 (5,2%)	0,74 (0,58; 0,94) p = 0,0124	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 75 (42; 338) p = 0,0120	
Epizod hipoglikemii [^]	ogółem	73/2996 (2,4%)	78/2989 (2,6%)	0,93 (0,68; 1,28) p = 0,6697	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6696
	u chorych z cukrzycą	63/2996 (2,1%)	66/2989 (2,2%)	0,95 (0,68; 1,34) p = 0,7791	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7791
	u chorych bez cukrzycy	10/2996 (0,3%)	12/2989 (0,4%)	0,83 (0,36; 1,92) p = 0,6657	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6653
Zakażenie dróg moczowych	297/2996 (9,9%)	243/2989 (8,1%)	1,22 (1,04; 1,43) p = 0,0163	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 57 (31; 301) p = 0,0160	
Powikłane zakażenie dróg moczowych	57/2996 (1,9%)	45/2989 (1,5%)	1,26 (0,86; 1,86) p = 0,2365	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2353	
Zakażenie narządów płciowych	67/2996 (2,2%)	22/2989 (0,7%)	3,04 (1,88; 4,90) p < 0,0001	0,02 (0,01; 0,02) NNH = 67 (48; 113) p < 0,0001	
Powikłane zakażenie narządów płciowych	8/2996 (0,3%)	8/2989 (0,3%)	1,00 (0,37; 2,65) p = 0,9963	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9963	
Złamania kości	134/2996 (4,5%)	126/2989 (4,2%)	1,06 (0,84; 1,35) p = 0,6256	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6255	
Zdarzenia prowadzące do amputacji kończyny dolnej‡	16/2996 (0,5%)	23/2989 (0,8%)	0,69 (0,37; 1,31) p = 0,2604	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2577	
Hiperkaliemia zgłaszana przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas ^{^^}	195/2986 (6,5%*)	235/2980 (7,9%*)	0,83 (0,69; 0,99) p = 0,0433 HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98)	-0,01 (-0,03; 0,00) NNT = 74 (38; 2310) p = 0,0429	

† wszystkie zdarzenia odnotowano u pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem cukrzycy;

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

^{^^} dane z publikacji *Ferreira 2022b*;

‡ wg definicji badacza.

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

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

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

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

Dodatkowe informacje odnośnie bezpieczeństwa odnaleziono w publikacji *Ferreira 2024* z załącznikiem. W poniższej tabeli przedstawiono zaczerpnięte ze wspomnianej publikacji dane dotyczące częstości występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych oraz przypadków COVID-19 u pacjentów z niewydolnością serca z LVEF >40%, z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną oraz grupę kontrolną, wraz z wartościami hazardu względnego. Ocenę prowadzono w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT), liczebność porównywanych grup wyniosła odpowiednio, 2997 i 2991 chorych.

Tabela 50. Ocena częstości występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych; badanie *EMPEROR-Preserved* (Ferreira 2024).

Punkt końcowy		EMPA+SoC n/N (%) [^]	Placebo+SoC n/N (%) [^]	HR (95% CI)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	liczba pacjentów ze zdarzeniem	320 ¹ /2997 (10,7%)	379 ² /2991 (12,7%)	0,83 (0,71; 0,96), p = 0,014
	całkowita liczba zdarzeń	391	493	0,80 (0,68; 0,94), p = 0,008
COVID-19	liczba pacjentów ze zdarzeniem	143/2997 (4,8%)	156/2991 (5,2%)	0,91 (0,73; 1,14), p = 0,43
	całkowita liczba zdarzeń	176	182	0,96 (0,75; 1,23), p = 0,77

[^] dla całkowitej liczby zdarzeń podano jedynie liczbę zdarzeń danego typu odnotowaną w danej grupie (n);

- 1 w tym: zapalenie płuc (liczba pacjentów ze zdarzeniem: n=185, odsetek pacjentów ze zdarzeniem: 6,2%), atypowe zapalenie płuc (n=1, 0,04%), wysiękowe zapalenie opłucnej o podłożu infekcyjnym (n=1, 0,04%), zakażenie dolnych dróg oddechowych nieokreślone (n=18, 0,6%), zapalenie oskrzeli (n=108, 3,6%), zapalenie oskrzeli i tchawicy (n=7, 0,2%); częstość zdarzeń: 5,2/1000 pacjentolat (95% CI: 4,6; 5,8);
- 2 w tym: zapalenie płuc (liczba pacjentów ze zdarzeniem: n=218, odsetek pacjentów ze zdarzeniem: 7,3%), atypowe zapalenie płuc (n=1, 0,03%), wysiękowe zapalenie opłucnej o podłożu infekcyjnym (n=1, 0,03%), infekcyjne zaostrzenie POChP (n=1, 0,03%), zakażenie dolnych dróg oddechowych nieokreślone (n=12, 0,4%), zapalenie oskrzeli (n=137, 4,6%), zapalenie oskrzeli i tchawicy (n=9, 0,3%); częstość zdarzeń: 6,2/1000 pacjentolat (95% CI: 5,6; 6,9).

W całym okresie obserwacji co najmniej jedno zakażenie dolnych dróg oddechowych odnotowano u 10,7% pacjentów w grupie interwencyjnej oraz u 12,7% pacjentów w grupie kontrolnej, w obu porównywanych grupach najczęściej obserwowano przypadki zapalenia płuc oraz zapalenia oskrzeli. Ryzyko występowania ocenianego zdarzenia było istotnie mniejsze podczas terapii EMPA+SoC, HR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,96), p = 0,014. Przy uwzględnieniu całkowitej liczby zdarzeń, ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych również było znacząco niższe w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,80 (95% CI: 0,68; 0,94), p = 0,008. Podano, że zmniejszenie częstości zakażeń dolnych dróg oddechowych obserwowane podczas terapii empagliflozyną kształtuje się na podobnym poziomie wśród pacjentów z HFmrEF (n = 1967) oraz u chorych z HFpEF (n = 3979) i wpływ empagliflozyny na oceniany punkt końcowy nie wykazuje interakcji z wyjściową wartością LVEF (p interakcji = 0,11).

Odsetki pacjentów, u których stwierdzono zakażenie wirusem SARS-CoV2 wywołujące chorobę COVID-19 były porównywalne w grupie interwencyjnej i w grupie kontrolnej (4,8% vs 5,2%), a hazard względny wyniósł 0,91 (95% CI: 0,73; 1,14), p = 0,43. Przy uwzględnieniu całkowitej liczby zdarzeń również obserwowano brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami odnośnie ryzyka występowania choroby COVID-19, HR = 0,96 (95% CI: 0,75; 1,23), p = 0,77.

5.5.1 Wczesna zmiana wartości eGFR (do 4 tygodni)

5.5.1.1 Analiza w populacji „on-treatment”

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wczesnych zmian wartości eGFR (po 4 tygodniach leczenia) w populacji „on-treatment” badania *EMPEROR-Preserved*, na podstawie danych z publikacji *Rastogi 2024*.

Tabela 51. Średnia zmiana wartości eGFR (CKD-EPI) w okresie obserwacji 4 tygodni; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – populacja „on-treatment” (*Rastogi 2024*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)
	N	średnia (95% CI)	N	średnia (95% CI)	
Średnia zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m ²] (N = 5780)	bd.	-3,7 (-4,0;-3,4)	bd.	-0,5 (-0,8;-0,2)	-3,2 (-3,6; -2,6)

W populacji „on-treatment” badania *EMPEROR-Preserved* zaobserwowano typowy dla inhibitorów SGLT2i, bardziej nasilony w porównaniu z grupą kontrolną, istotny statystycznie spadek wartości eGFR w początkowym okresie przyjmowania empagliflozyny: MD = -3,2 (95% CI: -3,6; -2,6) ml/min/1,73 m². Niemniej jednak, początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR, odnotowane wśród pacjentów leczonych empagliflozyną było stosunkowo niewielkie i nie wiązało się z pogorszeniem wyników klinicznych – nie odnotowano wzrostu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych ani zwiększenia śmiertelności.

5.5.1.2 Analiza w subpopulacjach wg LVEF

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki analizy wczesnych zmian wartości eGFR w grupach empagliflozyny i kontrolnej w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF.

Tabela 52. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m²/rok]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (*Rastogi 2024*).

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)	p interakcji
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)		
Cała populacja „on-treatment” (N = 5780)	bd.	-3,7 (-4,0;-3,4)	bd.	-0,5 (-0,8;-0,2)	-3,2 (-3,6; -2,6)	–
Analiza z podziałem populacji „on-treatment” na 3 podgrupy (<i>Rastogi 2024</i>)†						
LVEF 41-49% (N = 1905)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	-3,2 (-4,0; -2,5)	
LVEF ≥50% do <60% (N = 1983)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	-3,0 (-3,7; -2,3)	0,82
LVEF ≥60% (N = 1892)	bd.	Bd.	Bd.	Bd.	-3,3 (-4,1; -2,6)	

† analiza eksploracyjna

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Typowy dla inhibitorów SGLT2i spadek wartości eGFR w początkowym okresie przyjmowania empagliflozyny wystąpił niezależnie od wyjściowej wartości eGFR (p interakcji = 0,82).

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Jardiance z dnia 7 grudnia 2023 r. (*ChPL Jardiance 2023*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2

Łącznie 15 582 pacjentów z cukrzycą typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny, z czego 10 004 pacjentów otrzymywało empagliflozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonylomocznika, pioglitazonem, inhibitorami DPP-4 lub insuliną. W 6 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 3 534 pacjentów, z których 1 183 otrzymywało placebo, a 2 351 – empagliflozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empagliflozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Niewydolność serca

Do badań *EMPEROR* włączono pacjentów z niewydolnością serca i zredukowaną frakcją wyrzutową (N=3 726) lub zachowaną frakcją wyrzutową (N=5 985), którzy otrzymywali leczenie 10 mg empagliflozyny lub placebo. U około połowy pacjentów występowała cukrzyca typu 2. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym łącznie w badaniach *EMPEROR-Reduced* i *EMPEROR-Preserved* było zmniejszenie objętości płynów (10 mg empagliflozyny: 11,4%; placebo: 9,7%). Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny był zasadniczo spójny w badanych wskazaniach.

Przewlekła choroba nerek

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

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 53. Działania niepożądane u pacjentów obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli (ChPL Jardiance 2023).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania działań dowolnego stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie narządów płciowych (kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych)	Często
	Zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna)	Często
	Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną)	Bardzo często
	Pragnienie	Często
	Kwasica ketonowa	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd (uogólniony), wysypka	Często

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania działań dowolnego stopnia
	Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zmniejszenie objętości płynów	Bardzo często
	Zwiększone oddawanie moczu	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Dyzuria	Niezbyt często
	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek	Bardzo rzadko
	Zwiększenie stężenia lipidów w surowicy	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej zwiększenie hematokrytu	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

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

W badaniach niewydolności serca *EMPEROR* obserwowano podobną częstość występowania hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną (10 mg empagliflozyny: 6,5%; placebo: 6,7%).

Ciężka hipoglikemia (zdarzenia wymagające interwencji)

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii przy stosowaniu empagliflozyny w porównaniu do placebo, w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą, w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, w leczeniu skojarzonym z linagliptyną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej oraz w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyną i metforminą. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną

sulfonylomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 0,5%, empagliflozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empagliflozyna 10 mg: 1,6%, empagliflozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% w ciągu 52 tygodni badania).

W badaniach dotyczących niewydolności serca *EMPEROR* ciężką hipoglikemię obserwowano z podobną częstością występowania u pacjentów z cukrzycą podczas leczenia empagliflozyną i placebo w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem lub insuliną (10 mg empagliflozyny: 2,2%, placebo: 1,9%).

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych

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

W badaniach dotyczących niewydolności serca *EMPEROR* częstość występowania tego typu zakażeń była większa u pacjentów z cukrzycą (10 mg empagliflozyny: 2,3%; placebo: 0,8%) niż u pacjentów bez cukrzycy (10 mg empagliflozyny: 1,7%; placebo: 0,7%) w trakcie leczenia empagliflozyną w porównaniu z placebo.

Zwiększone oddawanie moczu

Zwiększone oddawanie moczu (obejmujące określone wcześniej takie terminy jak częstomocz, wielomocz i oddawanie moczu w nocy) były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 3,5%; 25 mg empagliflozyny: 3,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,4%). Zwiększone oddawanie moczu miało przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Obserwowana częstość oddawania moczu w nocy była podobna dla empagliflozyny i dla placebo (< 1%).

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

Zakażenie dróg moczowych

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

Zmniejszenie objętości płynów

Ogólna częstość występowania zmniejszenia objętości płynów (obejmującego określone wcześniej takie terminy jak spadek ciśnienia krwi (określony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ciśnienia krwi, odwodnienie, niedociśnienie, hipowolemia, hipotonia ortostatyczna oraz omdlenie) była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 0,6%; 25 mg empagliflozyny: 0,4%) i placebo (0,3%). Częstość występowania zmniejszenia objętości płynów była zwiększona u pacjentów w wieku 75 lat i starszych leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 2,3%; 25 mg empagliflozyny: 4,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2,1%).

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

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

Występujące początkowo zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej u pacjentów leczonych empagliflozyną jako terapią uzupełniającą leczenie

metforminą zwykle ustępowało w trakcie ciągłego leczenia lub było odwracalne po zakończeniu leczenia tym lekiem.

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

Zwiększenie stężenia lipidów w surowicy

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

Zwiększenie wartości hematokrytu

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

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

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

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

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

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) podano informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanym ze stosowaniem leku Jardiance (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) jest hipoglikemia, gdy lek jest przyjmowany z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, oraz zmniejszona ilość płynów w organizmie, gdy preparat stosowany jest w leczeniu niewydolności serca (*EMA 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. Odnalezione sygnały bezpieczeństwa z rekomendacją komisji do aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego zostały opublikowane przed datą aktualizacji najnowszej wersji tego dokumentu (*ChPL Jardiance 2023*), który został wykorzystany w niniejszym raporcie – 7 grudnia 2023 r. Dokumenty te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 54. 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/002677/WS2 571/0082	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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Data spotkania PRAC (źródło)	Nr sprawy	Szczegóły dotyczące postępowania
		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.
27-30 listopada 2023 r. (PRAC 2023e)	EMEA/H/C/002677/WS2 571/0082	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)	EMEA/H/C/002677/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)	EMEA/H/C/002677/II/00 76	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)	EMEA/H/C/002677/II/00 74	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z przewlekłą chorobą nerek na podstawie wyników badania <i>EMPA-KIDNEY</i> . Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP.
6-9 lutego 2023 r. (PRAC 2023a)	EMEA/H/C/002677/WS2 406/0075	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/00010388/20220 4	Ocena procedury PSUSA
26-29 września 2022 r. (PRAC 2022e)	EMEA/H/C/002677/MEA 004.6	Odpowiedź podmiotu odpowiedzialnego na MEA 004.5 (piąta monitorująca analiza <i>interim</i> badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2) zgodnie z wnioskiem o informacje uzupełniające (RSI) przyjętym w maju 2022 r.
7-10 czerwca 2022 r. (PRAC 2022d)	EMEA/H/C/002677/WS2 196/0063	Aktualizacja ChPL poprzez usunięcie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka amputacji kończyny dolnej (na podstawie ostatecznej metaanalizy danych z badania 1245.171 obejmującego próby 1245.25 [<i>EMPA-</i>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

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

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights Of Prescribing Information* dostępnym na stronie amerykańskiej FDA znalazły się informacje o najczęstszych (występujących u co najmniej 5% chorych) działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jardiance: zakażeniach dróg moczowych i u kobiet grzybiczych zakażeń narządów płciowych. Dodatkowo w rozdziale *Warnings and Precautions* zawarto ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej, zmniejszenia objętości płynów, urosepsy i odmiedniczkowego zapalenia nerek, hipoglikemii, zgorzeli Fourniera, grzybiczych zakażeń narządów płciowych, amputacji kończyn dolnych oraz reakcji nadwrażliwości (FDA 2023a).

Na stronie internetowej FDA odnaleziono komunikat z 2018 roku, w którym informowano 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. informujący o wprowadzeniu zmian w informacji odnośnie bezpieczeństwa produktu Jardiance – dodano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia kwasicy ketonowej i poważnych zakażeń dróg moczowych oraz przedstawiono rekomendacje postępowania oraz monitorowania pacjentów. Dokument stanowi odniesienie do komunikatu z 2015 roku, w którym po raz pierwszy informowano o sygnałach dotyczących występowania kwasicy ketonowej u pacjentów stosujących inhibitory 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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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*).

Odnaleziono także 10 komunikatów informujących o działaniach podjętych przez FDA w związku ze zgłoszeniem do bazy danych FAERS zdarzeń niepożądanych, występujących podczas stosowania empagliflozyny (produkt leczniczy Jardiance) i innych inhibitorów SGLT2:

- zgłoszone od kwietnia do czerwca 2015: przypadki udaru mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych – na podstawie dostępnych danych FDA zdecydowała, że nie jest konieczne podjęcie działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 06.11.2023 r.) (*FDA 2015a*),
- zgłoszone od lipca do września 2015: urosepsa – zaktualizowano informacje o produkcie leczniczym Jardiance i innych inhibitorach SGLT2 (rozdziały dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności, reakcji niepożądanych oraz porad dla pacjentów) (informacje aktualne na dzień: 06.11.2023 r.) (*FDA 2015b*),
- zgłoszone od października do grudnia 2015: ostra niewydolność nerek – zaktualizowano informacje o produkcie leczniczym Jardiance i innych inhibitorach SGLT2 (rozdziały dotyczące dawkowania, przeciwwskazań, ostrzeżeń i środków ostrożności oraz reakcji niepożądanych) (informacje aktualne na dzień: 17.04.2020 r.) (*FDA 2015c*),
- zgłoszone od kwietnia do czerwca 2016: ostre zapalenie trzustki – na podstawie dostępnych danych FDA zdecydowała, że nie jest konieczne podjęcie działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 06.11.2023 r.) (*FDA 2016*),
- zgłoszone od stycznia do marca 2017: kamica nerkowa – na podstawie dostępnych danych FDA zdecydowała, że nie jest konieczne podjęcie działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 06.01.2023 r.) (*FDA 2017a*),

- zgłoszone od października do grudnia 2017: zgorzel Fourniera – zaktualizowano informacje o produkcie leczniczym Jardiance i innych inhibitorach SGLT2 (informacje aktualne na dzień: 09.01.2023 r.) (*FDA 2017b*),
- zgłoszone od października do grudnia 2020: przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej u pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 11.08.2021 r.) (*FDA 2020*),
- zgłoszone od lipca do września 2021: cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 11.01.2022 r.) (*FDA 2021*),
- zgłoszone od stycznia do marca 2022: interakcje lekowe inhibitorów SGLT2 i związków litu – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 07.07.2022 r.) (*FDA 2022b*),
- zgłoszone od lipca do września 2023: cukrzycowa kwasica ketonowa – we wrześniu 2023 r. zaktualizowano informacje o produkcie leczniczym Jardiance i innych inhibitorach SGLT2 (w rozdziale dotyczącym ostrzeżeń i środków ostrożności zawarto informacje o ryzyku przedłużonej kwasicy ketonowej i glukozurii (informacje aktualne na dzień: 21.06.2024 r.) (*FDA 2023b*).

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 20339 przypadków zdarzeń niepożądanych (data odcięcia danych: 14.07.2024 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 5854; 28,8%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 5282; 26,0%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2916; 14,3%), badania diagnostyczne (n = 2724; 13,4%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 2469; 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 39149 działaniach niepożądanych u chorych stosujących empagliflozynę (stan na 14 lipca 2024 r.). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n = 9033; 14% wszystkich zdarzeń), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (n = 7522; 12%), badań diagnostycznych (n = 6891; 11%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 6053; 10%) oraz zaburzeń żołądka i jelit (n = 4911; 8%) (*VigiAccess 2024*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31.03.2024 r.) odnotowano łącznie 27782 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 14978 (53,9%) przypadki ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1063 (3,8%) zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Jardiance (empagliflozyna), należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 7492; 27,0%), badania diagnostyczne (n = 5888; 21,2%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 5817; 20,9%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4970; 17,9%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 3669; 13,2%) (FDA 2024).

Data ostatniego dostępu: 15 lipca 2024 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo terapii empagliflozyną w dawce 10 mg u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową przeprowadzono wyszukiwanie w rejestrach badań klinicznych: *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*. Zgodnie z kryteriami selekcji przyjętymi w niniejszej analizie klinicznej, dopuszczano także badania, w których populację zdefiniowano szerzej, jako niewydolność serca z LVEF >40% lub >45% i potencjalnie możliwe było wyodrębnienie poszukiwanej podgrupy chorych z LVEF >50% (lub bardzo zbliżonej podgrupy chorych z LVEF ≥50%). W celu znalezienia aktualnie trwających 144kryn w pole wyszukiwania w 144kryn *clinicaltrials.gov* wpisano kwerendę „(“Heart Failure With Preserved Ejection Fraction OR HFpEF” [pole „Condition/disease”] | „empagliflozin OR Jardiance” [pole „Intervention/treatment”]); w 144kryn *clinicaltrialsregister.eu* wpisano zapytanie „(Heart Failure with Preserved Ejection Fraction OR HFpEF) AND (empagliflozin OR Jardiance)”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.07.2024 r. i otrzymano 12 wyników w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 6 trafień w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Z przeglądu wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Włączano badania w toku lub ukończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*) i badania, których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*).

Ostatecznie uwzględniono 7 badań spełniających przyjęte kryteria. Charakterystykę zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Badania w toku oceniające empagliflozynę w leczeniu pacjentów z HFpEF.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05600387 2022PS1015K	<i>Empagliflozin on the Function of Left Atrium in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction</i>	Metodyka: badanie IV fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia Cel: ocena wpływu empagliflozyny na wybrane parametry strukturalne i czynnościowe lewego przedsionka oraz na ryzyko rozwoju migotania przedsionków u pacjentów z HFpEF lub HFmrEF	Rozpoczęcie: 05.11.2022 Zakończenie: 10.2025 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 10.2024) Liczba uczestników: 100 Sponsor: Zhijun Sun Status: badanie w toku, trwa włączanie pacjentów przez zaproszenia
NCT05138575 849401	<i>SGLT2i and KNO3 in HFpEF – The SAK HFpEF Trial</i>	Metodyka: randomizowane, zaślepienie badanie II fazy typu <i>crossover</i>	Rozpoczęcie: 24.01.2022

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		Cel: ocena wpływu empagliflozyny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z azotanem potasu na submaksymalną wydolność wysiłkową i inne zmiany metaboliczne w mięśniach w populacji pacjentów z HFpEF	Zakończenie: 01.03.2026 Liczba uczestników: 53 Sponsor: <i>University of Pennsylvania</i> Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05129722 2021/PID02198	<i>Polydiuretic Therapy for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Pilot Trial</i>	Metodyka: pilotażowe, wielośrodkowe badanie kliniczne IV fazy, z randomizacją, aktywną równoległą grupą kontrolną, potrójnym zaślepieniem Cel: ocena wykonalności (ang. <i>feasibility</i>) przeprowadzenia badania z randomizacją bezpośrednio porównującego skuteczność leczenia skojarzonego diuretykami w niskich dawkach oraz empagliflozyny 10 mg w monoterapii [+SoC] u chorych z HFpEF	Rozpoczęcie: 01.10.2022 Zakończenie: 01.06.2024 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 31.12.2023) Liczba uczestników: 30 Sponsor: <i>The George Institute</i> Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT06401343 2022-ZX006	<i>Sodium-dependent Glucose Transporters 2 Inhibitor in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: a Prospective, Multi-center, Open-label, Randomized Controlled Trial</i>	Metodyka: badanie kliniczne IV fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia Cel: ocena wpływu empagliflozyny w dawce 10 mg dodanej do standardowego terapii kardiomiopatii przerostowej na wydolność wysiłkową, objawy niewydolności serca, wybrane parametry czynnościowe, remodeling mięśnia sercowego i jakość życia w populacji pacjentów z niezawężającą kardiomiopatią przerostową z HFpEF	Rozpoczęcie: 01.08.2022 Zakończenie: 01.08.2025 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 01.08.2024) Liczba uczestników: 94 Sponsor: <i>China National Center for Cardiovascular Diseases</i> Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05584319 2022PS999K	<i>EMPAGUM: Effects of Empagliflozin on Gut Microbiota in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction</i>	Metodyka: badanie IV fazy, z randomizacją, równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia Cel: Ocena wpływu empagliflozyny (10 mg, w porównaniu z opieką standardową) na mikrobiotę jelitową u pacjentów z niewydolnością serca z LVEF >40%	Rozpoczęcie: 15.12.2022 Zakończenie: 10.2025 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 10.2024) Liczba uczestników: 100 Sponsor: <i>Zhijun Sun</i> Status: badanie w toku, włączenie pacjentów przez zaproszenie
NCT06046612 20225016824500	<i>The Effect of Empagliflozin on Peripheral Microvascular Dysfunction in Heart Failure With</i>	Metodyka: interwencyjne badanie IV fazy, bez grupy kontrolnej Cel: ocena wpływu 3-miesięcznej terapii empagliflozyną stosowaną w ramach standardowego leczenia u pacjentów z HFpEF na parametry oceniające mikrokrążenie obwodowe oraz jakość życia	Rozpoczęcie: 13.02.2023 Zakończenie: 13.02.2025 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 13.08.2024) Liczba uczestników: 48 Sponsor: <i>Maastricht University Medical Center</i> Status: badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05139472 STU 2018-0311	<i>Impact of Empagliflozin on Functional Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction</i>	Metodyka: pilotażowe, jednoramienne badanie kliniczne III fazy, bez zaślepienia Cel: ocena wpływu pojedynczej dawki empagliflozyny 10 mg oraz kolejnych 12 tyg. leczenia na wydolność fizyczną (VO ₂ ,	Rozpoczęcie: 09.11.2021 Zakończenie: 19.02.2024 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 20.09.2023) Liczba uczestników: 8

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		PCWP, wybrane parametry kardiologiczne) chorych z HFpEF w wieku 50-85 lat	Sponsor: <i>University of Texas Southwestern Medical Center</i> Status: badanie zakończone, nie opublikowano wyników

Wśród siedmiu odnalezionych badań, sześć nie zostało jeszcze ukończonych (w większości odnalezionych badań trwa aktualnie rekrutacja pacjentów). Jedno badanie (NCT05139472) zostało ukończonych, lecz nie zidentyfikowano publikacji zawierającej jego wyniki; wyniki tego badania nie zostały również zamieszczone w rejestrze, w którym zarejestrowano badanie. Mając na uwadze ograniczoną liczebność grup pacjentów kwalifikowanych do zidentyfikowanych badań (od 8 do 100), a także zakres planowanej oceny, nie obejmujący możliwości wnioskowania na temat wpływu empagliflozyny na punkty końcowe o największej istotności klinicznej (w odnalezionych badaniach oceno przede wszystkim parametry oceniające wydolność wysiłkową lub wybrane parametry czynnościowe i strukturalne serca i naczyń), potencjalny wpływ wyników analizowanych badań, w przypadku ich uwzględnienia, gdy będą już dostępne, na wnioski z niniejszej analizy klinicznej, należy ocenić jako mało prawdopodobny.

9 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 11 przeglądów systematycznych (*Banerjee 2023, Cheema 2023, Cheng 2023, Fukuta 2022, Ismayl 2023, Lan 2024, Lou 2022, Starr 2024, Treewaree 2023, Vaduganathan 2022* i *Wang 2022*), które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej empagliflozyny.

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

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną placebo – *EMPEROR-Preserved* (*EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heart failure with preserved ejection fraction*) – którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, kontynuujących leczenie standardowe (NCT03057951, *EudraCT* 2016-002278-11). Populacja ITT badania *EMPEROR-Preserved* obejmowała pacjentów z LVEF >40%, jednak wykonano także zaplanowane protokołem analizy w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF. Kompleksową, predefiniowaną analizę przeprowadzono dla subpopulacji chorych z LVEF ≥50%, a najważniejsze wyniki były dostępne również dla bardzo zbliżonej podgrupy z LVEF >50%.

Metodykę i wyniki badania opisano w 20 pełnotekstowych publikacjach i 1 doniesieniu konferencyjnym, uwzględnionych w przeglądzie: *Anker 2021* (główne wyniki badania, uzyskane w populacji ITT, jako załącznik udostępniono protokół badania *EMPEROR-Preserved*), *Anker 2022a* (głównie wyniki predefiniowanej analizy w subpopulacji z wyjściową wartością LVEF ≥50% oraz subpopulacji z LVEF 41-49%), *Anker 2019* (główne założenia metodyki badania), *Anker 2020* (szczegółowa analiza charakterystyki wyjściowej pacjentów), *Packer 2020* (założenia metodologiczne badania *EMPEROR-Pooled*, stanowiącego predefiniowaną w protokole i uwzględnioną w planie analizy statystycznej badania *EMPEROR-Preserved*, prospektywną metaanalizę indywidualnych danych pacjentów z HF włączonych badań z randomizacją *EMPEROR-Preserved* [pacjenci z HFpEF, zdefiniowaną jako EF > 40%] i *EMPEROR-Reduced* [pacjenci z HFrfEF, zdefiniowaną jako EF ≤ 40%]). W pozostałych publikacjach włączonych do przeglądu (*Anker 2022b, Böhm 2023, Butler 2022a, Butler 2022b, Butler 2022c, Ferreira 2022a, Ferreira 2022b, Ferreira 2024, Filippatos 2022, Packer 2020, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Rastogi 2024, Siddiqi 2023* i abstrakt konferencyjny *Yousef 2022*) zidentyfikowano wyniki dla dodatkowych punktów końcowych ocenionych w subpopulacji pacjentów z LVEF ≥50% – wspomniane prace powstały jako

analizy w ramach protokołu badania *EMPEROR-Preserved* lub *EMPEROR-Pooled* (z którego również ekstrahowano wyłącznie dane pacjentów z populacji badania *EMPEROR-Preserved*).

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

Liczebność subpopulacji z LVEF ≥50% była równa 4005 pacjentów, z czego 2002 chorych przydzielono do grupy empagliflozyny, a 2003 – do grupy kontrolnej. Podobnie jak w populacji ITT badania, większość pacjentów z LVEF ≥50% stanowiły osoby rasy białej (76%). Średnia wieku była równa 73 lata, a połowę tej grupy stanowiły kobiety (50%). Około połowy subpopulacji chorych z LVEF ≥50% stanowili pacjenci z LVEF <60% (51%), a u 27% z nich wyjściowa wartość opisywanego parametru wynosiła ≥70%; 87,4% (3501/4055) subpopulacji z LVEF ≥50% stanowili pacjenci z LVEF >50%. Mediana stężenia NT-proBNP wynosiła 946 pg/ml, u większości (81%) pacjentów objawy niewydolności serca sklasyfikowano jako NYHA II, a wśród przyczyn niewydolności serca dominowały mechanizmy inne niż niedokrwienie mięśnia sercowego (72%). Stosowane w subpopulacji z LVEF ≥50% leczenie standardowe nie odbiegało od opisanego w populacji ITT. Ponad 80% pacjentów stosowało lek moczopędny (81% - inny niż MRA, 33% - MRA), podobnie często przyjmowane były beta-bloker. Nieco mniej niż 80% (77%) chorych stosowało leki z grupy ACEi lub ARB, a 22% – terapię trójlekową.

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

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy skuteczności terapii EMPA+SoC względem placebo+SoC oceniano punkty końcowe, dla których zidentyfikowano wyniki dla poszukiwanej populacji – pacjentów z HFpEF, z wyjściową LVEF >50% lub ≥50%. Wyniki te powinny być interpretowane w kontekście rezultatów uzyskanych w populacji ITT badania – w związku z tym dla każdego uwzględnionego w analizie punktu końcowego prezentowano również wynik w populacji ITT oraz subpopulacji dopełniającej poszukiwaną podgrupę (LVEF 41–49%) – o ile takie dane były dostępne. Ekstrahowano również wyniki w podgrupach wyróżnionych w obrębie ocenianej subpopulacji z LVEF >50% lub ≥50%.

W analizie **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej** (I-rzędowy punkt końcowy) odnotowano następujące zależności:

- W populacji ITT ryzyko wystąpienia CVD/HHF było znacząco niższe w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do placebo, HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90), p < 0,001. Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do obu składowych opisanego, złożonego punktu końcowego, niemniej korzystny wpływ leczenia empagliflozyną był silniej zaznaczony w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu HF (HR = 0,71 [95% CI: 0,60; 0,83]), redukcja ryzyka zgonu z przyczyny CV w grupie EMPA+SoC vs placebo+SoC nie była istotna statystycznie; HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09).
- W predefiniowanej analizie w podgrupach, leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego względem placebo dodanego do SoC **w subpopulacji z LVEF ≥50%** (HR = 0,83 [95% CI: 0,71; 0,98], p = 0,024) oraz w dopełniającej subpopulacji z LVEF 41-49% (HR = 0,71 [95% CI: 0,57; 0,88], p = 0,002). Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji efektu leczenia z wyjściową wartością LVEF (p = 0,27).
- W dodatkowej analizie **pacjentów z wyjściową LVEF >50%** uzyskano bardzo zbliżony wynik jak w subpopulacji z LVEF ≥50%: HR = 0,82 (95% CI: 0,69; 0,98), p = 0,0263.
- W analizach przeprowadzonych z podziałem na więcej zdefiniowane podgrupy wyróżnione względem wyjściowej wartości LVEF nie stwierdzono istotnej statystycznie interakcji pomiędzy wyjściową wartością LVEF a efektem leczenia empagliflozyną. Wyniki analiz wskazują na redukcję ryzyka CVD/HHF dla większości podgrup, chociaż odnotowano zmniejszenie efektu empagliflozyny u chorych z LVEF ≥65% do <70% lub z LVEF ≥62,5% do 67,5% i LVEF ≥67,5% do 72,5%. Niemniej, w tych samych analizach efekt leczenia u chorych z LVEF w najwyższych przedziałach wartości (≥70% i >72,5%) był zachowany.

- W analizach przeprowadzonych w podgrupach wyróżnionych w obrębie subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$ odnotowano generalnie spójne wyniki, w większości analizowanych podgrup obserwowano nieistotną statystycznie redukcję ryzyka CVD lub HHF

W populacji ITT, przy niewielkiej częstości zdarzeń w obu ramionach badania (7,3% vs 8,2%) redukcja ryzyka **zgonu z przyczyny CV** w grupie EMPA+SoC vs placebo+SoC nie była istotna statystycznie; HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09), p = 0,295. W predefiniowanej analizie w **subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$** oraz w dopełniającej subpopulacji z LVEF 41-49%, odnotowano wyniki zbliżone do wyniku uzyskanego w populacji ITT: odpowiednio HR = 0,89 (95% CI: 0,70; 1,13), p = 0,34 i 0,92 (95% CI: 0,69; 1,22), p = 0,54. Wynik dodatkowej analizy dla **subpopulacji z LVEF $>50\%$** , był podobny do wyniku uzyskanego w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$: HR = 0,90 (95% CI: 0,69; 1,17), p = 0,43. W pozostałych analizach przeprowadzonych z podziałem na więcej zdefiniowane podgrupy wyróżnione względem wyjściowej wartości LVEF, odnotowano spójne wyniki, zbliżone do wyników uzyskanych w populacji ITT. Testy interakcji nie wskazywały na zależność ocenianego wyniku od wyjściowej wartości LVEF.

W analizie ryzyka **pierwszej hospitalizacji z powodu HF** w populacji ITT stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka tego zdarzenia w grupie EMPA+SoC w porównaniu do grupy placebo+SoC (HR = 0,71 [95% CI: 0,60; 0,83], p < 0,0001). Leczenie empagliflozyną względem placebo dodanego do SoC związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszej) w **subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$** (HR = 0,78 [95% CI: 0,64; 0,95], p = 0,013) oraz w dopełniającej subpopulacji z LVEF 41-49% (HR = 0,58 [95% CI: 0,44; 0,77], p < 0,0001). W dodatkowej analizie **pacjentów z wyjściową LVEF $>50\%$** odnotowano bardzo zbliżony wynik do wyniku uzyskanego w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$: HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97), p = 0,0242. Wyniki analiz w pozostałych zidentyfikowanych podgrupach wyróżnionych według wyjściowej wartości LVEF, w inaczej zdefiniowanych zakresach, mogą sugerować brak redukcji ryzyka HHF u leczonych empagliflozyną w podgrupie chorych z wyższym wyjściowym LVEF (od $\geq 65\%$ do $<70\%$, $\geq 65\%$ oraz $>62,5\%$). Niemniej redukcja ryzyka HHF u pacjentów z najwyższymi wartościami LVEF ($\geq 70\%$) była widoczna, a wyniki testów interakcji pomiędzy efektem empagliflozyny a LVEF nie były istotne statystycznie.

W analizowanym okresie obserwacji zaobserwowano, że w populacji ITT leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia **pierwszej lub kolejnej hospitalizacji z powodu niewydolności serca** względem placebo; HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,88), p = 0,0009. Zgodnie z wynikami predefiniowanej analizy, w **subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$** całkowita częstość HHF była liczbowo niższa w grupie leczonej empagliflozyną, w porównaniu z grupą kontrolną:

HR = 0,83 (95% CI: 0,66; 1,04), trend nieistotny statystycznie ($p = 0,11$). W dopełniającej subpopulacji z LVEF 41-49% wartość HR była równa 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79), $p < 0,001$. Wynik testu interakcji wskazywał na możliwą zależność pomiędzy wyjściową wartością LVEF a efektem empagliflozyny ($p = 0,060$). W **podgrupie z LVEF >50%** odnotowano bardzo zbliżony wynik do wyniku uzyskanego w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$: HR = 0,82 (95% CI: 0,64; 1,04), $p = 0,11$.

Ryzyko wystąpienia **pierwszej i kolejnych hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej** oceniono wyłącznie *post-hoc*, w **subpopulacji z wyjściową wartością LVEF >50%** i odnotowano nieistotne statystycznie, liczbowo niższe ryzyko zdarzenia w grupie empagliflozyny, w porównaniu z grupą kontrolną: HR = 0,87 (95% CI: 0,71; 1,07), $p = 0,18$.

W populacji ITT w grupie EMPA+SoC stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie **całkowitej częstości hospitalizacji z przyczyny CV** w porównaniu do ryzyka w grupie placebo+SoC: HR = 0,84 (95% CI: 0,74; 0,95), $p < 0,005$. Nie zidentyfikowano oceny opisywanego punktu końcowego w niepodzielonej podgrupie z LVEF >50% lub $\geq 50\%$, dostępne wyniki w węższych podgrupach (LVEF $\geq 50\%$ do <60 i $\geq 60\%$) wskazywały na zależność wpływu empagliflozyny na oceniany punkt końcowy od wyjściowej wartości LVEF. Korzyść z ocenianego leczenia była widoczna w podgrupach z LVEF 41-49% i $\geq 50\%$ do <60%, przy braku efektu u chorych z LVEF $\geq 60\%$. Opisywana interakcja była istotna statystycznie ($p = 0,02$).

W analizowanym okresie obserwacji nie stwierdzono redukcji ryzyka **zgonu bez względu na przyczynę** w grupie leczonej empagliflozyną względem grupy placebo w populacji ITT; HR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,15). Podobnie jak w populacji ITT, ryzyko zgonu u pacjentów w grupie empagliflozyny nie różniło się od tego ryzyka w grupie kontrolnej **w subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$** (HR = 1,02 [95%: 0,86; 1,21], $p = 0,84$) oraz w dopełniającej subpopulacji z LVEF 41-49% (HR = 0,96 [95% CI: 0,78; 1,19], $p = 0,72$).

W populacji ITT, pacjenci leczeni empagliflozyną mieli od ok. 20% do 50% większą szansę **zmniejszenia nasilenia objawów wg oceny w klasie NYHA**, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Opisywana różnica na korzyść empagliflozyny osiągnęła istotność statystyczną już podczas wizyty w 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia (OR = 1,23 [95% CI: 1,07; 1,41], $p = 0,004$) i utrzymywała się we wszystkich kolejnych punktach czasowych, aż do ostatniego analizowanego momentu obserwacji, po 148 tyg. (OR = 1,48 [95% CI: 1,17; 1,88]), $p = 0,001$). W **subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$** , odnotowano zbliżone wyniki: zwiększone prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów HF w grupie EMPA+SoC vs placebo+SoC obserwowane w całym analizowanym okresie, przy czym efekt był istotny statystycznie po 32 i 52 tygodniach leczenia, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (52 tygodnie) skorygowany OR wyniósł 1,32 (95% CI: 1,10; 1,56), $p = 0,0033$; RR = 1,19 (95% CI: 1,04; 1,36), $p = 0,0104$.

Prawdopodobieństwo wystąpienia **pogorszenia objawów HF**, wyrażonego zwiększeniem klasy NYHA, oceniono wyłącznie w **subpopulacji chorych z LVEF $\geq 50\%$** . W analizowanej podgrupie odnotowano, że dodanie empagliflozyny do SoC było związane z redukcją ryzyka zwiększenia nasilenia objawów HF w porównaniu z placebo w każdym z analizowanych okresów obserwacji (po 12, 32 i 52 tygodniach leczenia), po 32 tygodniach leczenia efekt ten był istotny statystycznie.

Złożony punkt końcowy **pogorszenia czynności nerek** zdefiniowano w protokole badania jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 40\%$ lub do < 15 ml/min/1,73 m² (wyjściowa wartość eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) lub do < 10 ml/min/1,73 m² (wyjściowa wartość eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). W populacji ITT nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia empagliflozyną na ryzyko występowania zdarzeń nerkowych, HR = 0,95 (95% CI: 0,73; 1,24), p = 0,724. W analizie w podgrupach wyróżnionych względem wartości LVEF (z LVEF 41-49%, $\geq 50\%$ do $< 60\%$ i $\geq 60\%$) uzyskano zbliżone wyniki. Dodatkowo, przeprowadzono analizę z uwzględnieniem alternatywnej definicji pogorszenia czynności nerek (trwałe zmniejszenie eGFR wynoszące $\geq 50\%$, dodatkowe uwzględnienie zgonu z powodu schorzeń nerkowych). Odnotowano brak istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w populacji ITT, HR= 0,78 (95% CI: 0,54; 1,13), p = 0,193 oraz zróżnicowanie efektu empagliflozyny w zależności od wyjściowej wartości LVEF, z korzystnym efektem ograniczonym do pacjentów z niższymi wartościami LVEF (41-49% i $\geq 50\%$ do $< 60\%$).

W analizowanym okresie obserwacji, oszacowany **roczny spadek eGFR** był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC, MD = 1,36 (95% CI: 1,06; 1,66) ml/min/1,73 m², p < 0,001. Zarówno w **subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$** , jak i w dopełniającej subpopulacji z LVEF 41-49% średnioroczny spadek eGFR był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC, wartości MD wyniosły odpowiednio 1,24 (95% CI: 0,87; 1,61) ml/min/1,73 m², p < 0,001 oraz 1,61 (95% CI: 1,09; 2,13) ml/min/1,73 m², p < 0,0001.

W populacji ITT, we wszystkich punktach czasowych (po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia), pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w **kwestionariuszu oceny jakości życia – KCCQ-23** niż pacjenci otrzymujący placebo, różnice osiągały istotność statystyczną dla wskaźników KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS. W najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła odpowiednio 1,50 (95% CI: 0,64; 2,36), 2,07 (95% CI: 1,15; 2,99) oraz 1,60 (95% CI: 0,76; 2,44) punktu na korzyść EMPA. W **subpopulacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$** odnotowano zbliżone wyniki do populacji ITT – we wszystkich punktach czasowych, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie istotnie wyższą liczbę punktów

KCCQ- CSS, niż pacjenci otrzymujący placebo, a w najdłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła odpowiednio 1,46 (95% CI: 0,42; 2,51), 2,14 (95% CI: 1,02; 3,26) oraz 1,63 (95% CI: 0,60; 2,65) punktu na korzyść EMPA.

Leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie, lecz niewielkim (MD = -1,2 [95% CI: -2,1; -0,3] spadkiem SBP, w porównaniu z placebo. W **populacji z wyjściową wartością LVEF $\geq 50\%$** odnotowano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z placebo, powodowało niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zarówno SBP, jak i DBP. Obserwowane zmiany były istotne statystycznie w krótszych okresach obserwacji (4 i 12 tygodni).

Dodatkowo, w poniższej tabeli podsumowano **najważniejsze wyniki** odnośnie skuteczności EMPA+SoC vs placebo+SoC, uzyskane w populacji ITT oraz w poszukiwanej subpopulacji pacjentów z HFpEF z wyjściową wartością LVEF $>50\%$ lub $\geq 50\%$.

Tabela 56. Zestawienie najważniejszych wyników odnośnie skuteczności EMPA+SoC vs placebo+SoC, uzyskane w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z HFpEF z wyjściową wartością LVEF $>50\%$ lub $\geq 50\%$.

Punkt końcowy	Populacja ITT	Subpopulacja z LVEF $\geq 50\%$	Subpopulacja z LVEF $>50\%$
I-rzędowy punkt końcowy			
zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF, HR (95% CI)	0,79 (0,69; 0,90), p < 0,001 NNT = 31 (20; 69)	0,83 (0,71; 0,98), p = 0,024	0,82 (0,69; 0,98), p = 0,0263
Inne punkty końcowe			
zgon z przyczyny CV, HR (95% CI)	0,91 (0,76; 1,09), p = 0,295	0,89 (0,70; 1,13), p = 0,34	0,90 (0,69; 1,17), p = 0,43
hospitalizacja z powodu HF (pierwsza), HR (95% CI)	0,71 (0,60; 0,83), p < 0,0001	0,78 (0,64; 0,95), p = 0,013 NNT = 44 (24; 248)	0,79 (0,64; 0,97), p = 0,0242
całkowita liczba (pierwsze i kolejne) hospitalizacji z powodu HF, HR (95% CI)	0,73 (0,61; 0,88), p = 0,0009	0,83 (0,66; 1,04), p = 0,11 NNT = 38 (15; 68)	0,82 (0,64; 1,04), p = 0,11
zgon, bez względu na przyczynę, HR (95% CI)	1,00 (0,87; 1,15)	1,02 (0,86; 1,21), p = 0,84	bd.
zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (poprawa) – 52. tydzień, aOR (95% CI)	1,37 (1,20; 1,57), p < 0,0001	1,32 (1,10; 1,56), p = 0,0033	bd.
średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok], MD (95% CI)	1,36 (1,06; 1,66), p < 0,001[^]	1,24 (0,87; 1,61), p < 0,0001	bd.

Jardiance (empagliflozyna)

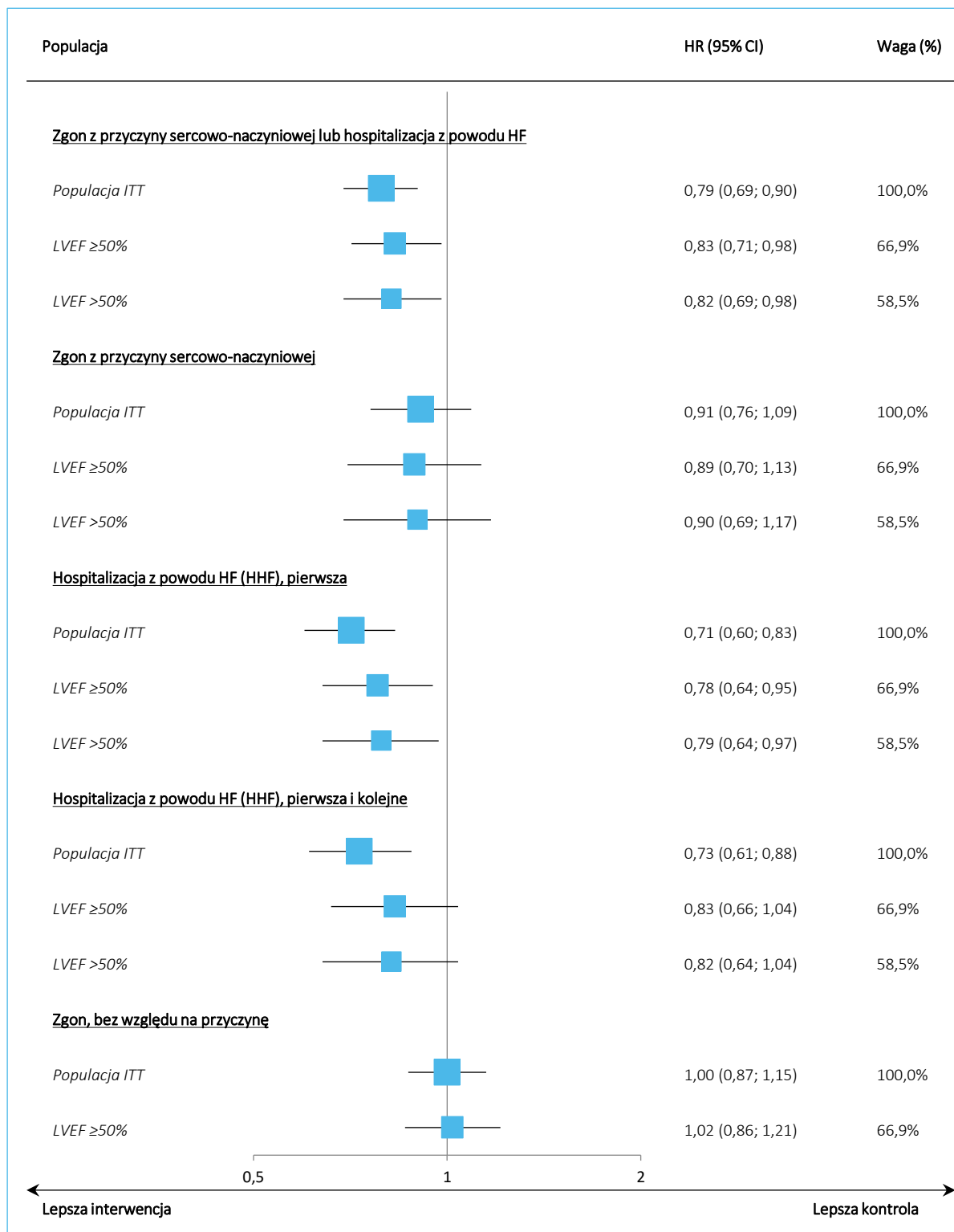
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy	Populacja ITT	Subpopulacja z LVEF \geq 50%	Subpopulacja z LVEF >50%
średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS – 52. tydzień, MD (95% CI) [pkt]	1,50 (0,64; 2,36), p = 0,0007	1,46 (0,42; 2,51), p = 0,006	bd.
średnia zmiana wyniku w KCCQ-TSS – 52. tydzień, MD (95% CI) [pkt]	2,07 (1,15; 2,99), p < 0,0001	2,14 (1,02; 3,26), p < 0,001	bd.
średnia zmiana wyniku w KCCQ-OSS – 52. tydzień, MD (95% CI) [pkt]	1,60 (0,76; 2,44), p = 0,0002	1,63 (0,60; 2,65), p = 0,002	bd.

^ analiza dla populacji „on-treatment”.

Najważniejsze wyniki odnośnie skuteczności EMPA+SoC vs placebo+SoC, uzyskane w populacji ITT oraz w poszukiwanej subpopulacji pacjentów z HFpEF z wyjściową wartością LVEF >50% lub \geq 50% podsumowano również na poniższych wykresach, przedstawiających kolejno wyniki zaprezentowane jako hazard względny (HR), iloraz szans (OR) oraz średnia różnica (MD).

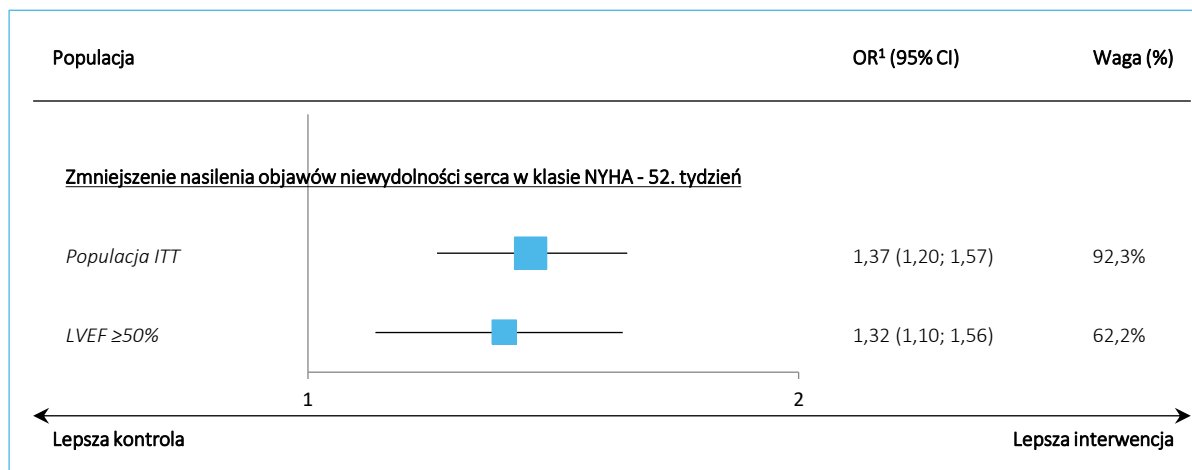
Wykres 22. Najważniejsze wyniki odnośnie skuteczności EMPA+SoC vs placebo+SoC, uzyskane w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z HFpEF z wyjściową wartością LVEF >50% lub ≥50%, przedstawione jako hazard względny (HR).



Jardiance (empagliflozyna)

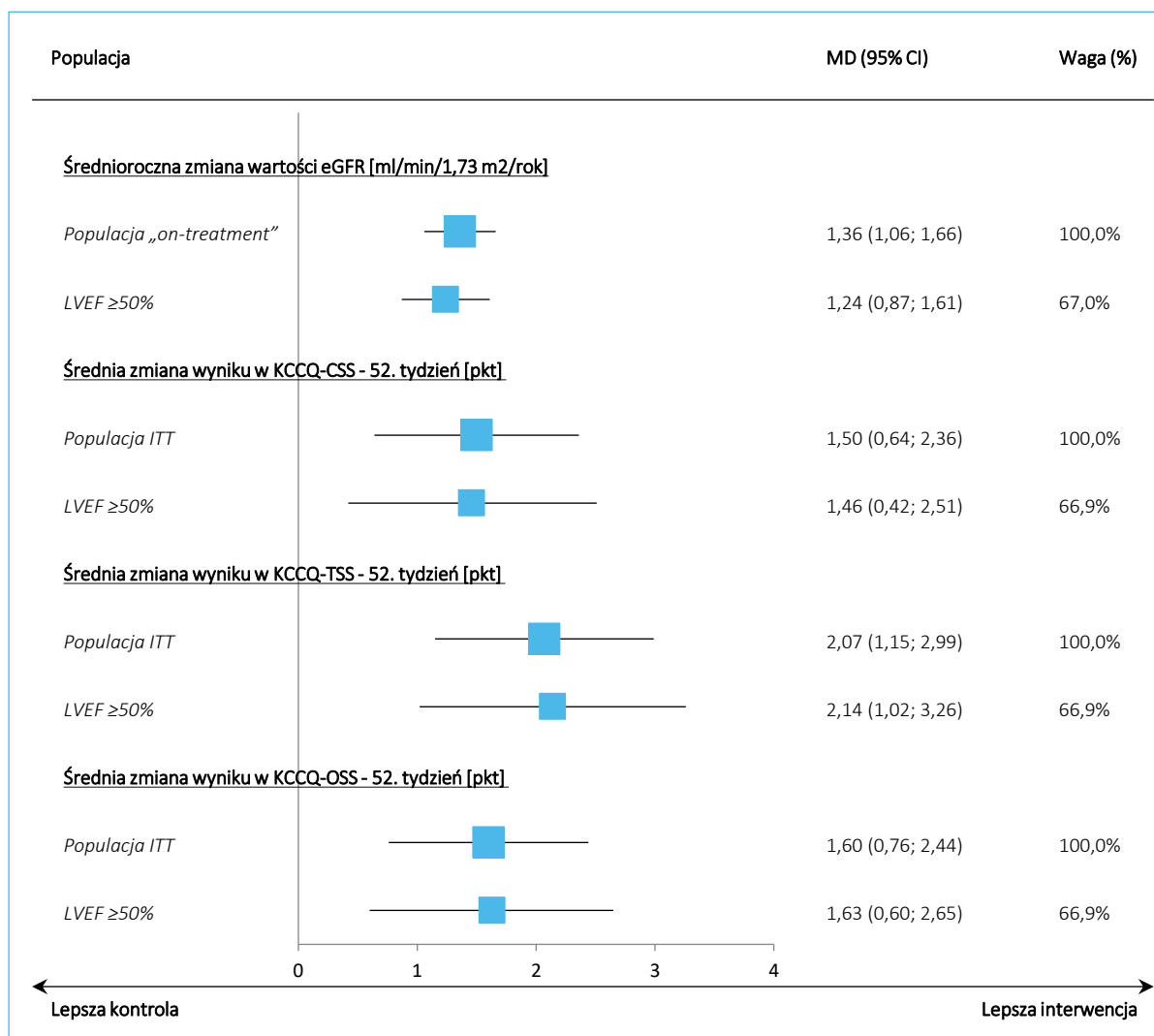
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 23. Najważniejsze wyniki odnośnie skuteczności EMPA+SoC vs placebo+SoC, uzyskane w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z HFpEF z wyjściową wartością LVEF >50% lub ≥50%, przedstawione jako iloraz szans (OR).



U przedstawiono wartości skorygowane OR.

Wykres 24. Najważniejsze wyniki odnośnie skuteczności EMPA+SoC vs placebo+SoC, uzyskane w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z HFpEF z wyjściową wartością LVEF >50% lub ≥50%, przedstawione jako średnia różnica (MD).



Bezpieczeństwo

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

W analizie zakażeń dolnych dróg oddechowych odnotowano istotnie mniejsze ryzyko występowania ocenianego zdarzenia w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,96), $p = 0,014$. Przy uwzględnieniu całkowitej liczby zdarzeń, ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych również było znamienne niższe podczas terapii EMPA+SoC, HR = 0,80 (95% CI: 0,68; 0,94), $p = 0,008$. Efekt terapii empagliflozyną na ryzyko zakażeń dolnych dróg oddechowych był zbliżony u pacjentów z HFmrEF oraz u chorych z HFpEF. W analizie ryzyka występowania choroby COVID-19 nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Wczesna zmiana wartości eGFR (do 4 tygodni). W populacji „*on-treatment*” zaobserwowano typowy dla inhibitorów SGLT2i, bardziej nasilony w porównaniu z grupą kontrolną, istotny statystycznie spadek wartości eGFR w początkowym okresie przyjmowania empagliflozyny (do 4 tygodni): MD = -3,2 (95% CI: -3,6; -2,6) ml/min/1,73 m², co nie przekładało się jednak na pogorszenie wyników klinicznych w tej grupie pacjentów. W analizie w subpopulacjach wyróżnionych względem wyjściowej wartości LVEF odnotowano, że spadek wartości eGFR w początkowym okresie przyjmowania empagliflozyny wystąpił niezależnie od wyjściowej wartości eGFR (p interakcji = 0,82).

10 Dyskusja

Niewydolność serca to stan, w którym na skutek zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej, czyli rzutu, serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, lub gdy odpowiednia pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem zwiększonego ciśnienia napełniania, co prowadzi do wystąpienia objawów klinicznych, w tym ograniczenia tolerancji wysiłku oraz nadmiernego zatrzymywania sodu i wody w organizmie. Istotą niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) jest wybiórcze upośledzenie napełniania lewej komory, przez co pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania. Do tej postaci choroby pre-dysponuje m.in. podeszły wiek, płeć żeńska i otyłość, zaś najczęstszymi jej przyczynami są nadciśnienie tętnicze (najczęściej, zwłaszcza z przerostem lewej komory), choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, wada zastawkowa, kardiomiopatia przerostowa, kardiomiopatia restrykcyjna i zaciskające zapalenie osierdzia. W rozwoju dysfunkcji rozkurczowej można wyróżnić różne mechanizmy, w tym zwolnienie czynnej relaksacji lewej komory wskutek niedokrwienia lub nadmiernego obciążenia następczego, brak synchronicznej relaksacji, zmniejszenie biernej podatności ściany lewej komory czy podwyższenie ciśnienia wewnątrzosierdziowego. Zgodnie z prognozami zapadalność na niewydolność serca rośnie, do czego mogą przyczyniać się zwiększone rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, poprawa przeżycia wśród pacjentów z chorobą niedokrwienną serca czy starzenie się społeczeństwa. Na podstawie danych publikowanych w rejestrze *Global Health Data Exchange* (GHDx) szacuje się, że w 2017 roku na świecie na przewlekłą niewydolność serca chorowało 64,34 milionów osób, a dane z literatury wskazują, że chorzy z HFpEF stanowią ok. 50% populacji pacjentów z przewlekłą HF. Należy zaznaczyć, że chorzy z HFpEF różnią się zasadniczo od pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Częściej są to pacjenci starsi i obciążeni takimi schorzeniami współistniejącymi jak migotanie przedsionków czy przewlekła choroba nerek. Często współistnieje także otyłość oraz cukrzyca typu II. Choroby te uważa się za częsty czynnik wyzwalający dekomensację niewydolności serca i są przyczyną zwiększonej śmiertelności (*Surdacki 2023, CCA 2017, ESC-HFA 2021, Pieske 2019, Pandey 2020, Lippi 2020*).

Do głównych celów terapii HF należą: zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, ograniczenie konieczności hospitalizacji z powodu HF, zmniejszenie nasilenia objawów oraz poprawa jakości życia. Najnowsze wytyczne europejskie i amerykańskie wyróżniają odrębne zalecenia postępowania dla chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, EF \geq 50%). W tej grupie chorych zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 oraz rozważenie włączenia takich grup leków jak MRA, ARB lub ARNi – szczególnie u chorych z niższymi wartościami frakcji wyrzutowej (*ESC-HFA 2021, ESC-HFA 2023, AHA-ACC-HFSA 2022, AHA-ACC-HFSA 2022a, AHA-ACC-HFSA 2022b, ACC 2023*). Podkreśla się

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>$ 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

również istotność leczenia chorób współistniejących (w tym np. nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków) i eliminowania czynników ryzyka. W kontroli objawów zalecane jest stosowanie diuretyków (*APD Jardiance 2024*). W najnowszych wytycznych europejskich zalecono, by inhibitory SGLT2 stosować u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (*ESC-HFA 2023, ESC-HFA 2023a*), a w wytycznych amerykańskich ACC wskazuje się, że wszyscy pacjenci z objawową HFpEF powinni być leczeni inhibitorami SGLT2, o ile nie ma przeciwwskazań lub wcześniejszej nietolerancji (*ACC 2023, ACC 2023a*).

Choć mechanizmy odpowiedzialne za korzyści sercowo-naczyniowe empagliflozyny wciąż nie są w pełni wyjaśnione, to jednak udowodniono, że zmniejsza ona reabsorpcję glukozy w nerkach, prowadząc do zwiększonego wydalania z moczem glukozy, sodu i wody. Skutkuje to redukcją objętości osocza, co jest odzwierciedlone wzrostem hematokrytu i stężenia hemoglobiny, jak również zmniejszeniem sztywności tętnic i oporności naczyń u pacjentów z cukrzycą typu 2. Sugeruje się, że leczenie empagliflozyną może prowadzić do zmiany metabolizmu poprzez zmianę sposobu pozyskiwania energii pochodzącego z utleniania tłuszczu i glukozy na bardziej energooszczędny, taki jak z ketonów. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie empagliflozyny jest związane dodatkowo z utratą masy ciała i zmniejszeniem markerów otyłości oraz obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi bez wzrostu tętna (*Abraham 2019*).

W chwili obecnej produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna) jest refundowany w części populacji ujętej wskazaniem rejestracyjnym tj. dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca: ze zmniejszoną (LVEF $\leq 40\%$) lub łagodnie obniżoną (LVEF 41-50%) frakcją wyrzutową, oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane odpowiednio: antagonistach receptora mineralokortykoidów lub diuretykach (*MZ 17/06/2024*). Objawowi chorzy z niewydolnością serca, z frakcją wyrzutową $>50\%$ nie mają dostępu do refundowanych flozyn, chociaż w badaniach rejestracyjnych wykazano skuteczność empagliflozyny także u tych chorych. Pomimo pewnych postępów w leczeniu, ta grupa pacjentów nadal jest obciążona wysokim ryzykiem hospitalizacji oraz zgonu, obserwuje się u nich także gorszą jakość życia, a objawy stopniowo upośledzają funkcjonowanie pacjentów. Rozszerzenie refundacji empagliflozyny o populację chorych na HFpEF będzie odpowiadać zatem na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów, udostępniając im skuteczną opcję terapeutyczną, wpływającą na podstawowe cele leczenia HFpEF (zmniejszenie śmiertelności, zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu zaostrzenia przewlekłej HF, zmniejszenie objawów, poprawa wydolności fizycznej i jakości

życia). Pomoże ona także pozytywnie wpłynąć na system ochrony zdrowia poprzez zmniejszenie kosztów związanych z hospitalizacjami (*APD Jardiance 2024*).

Celem niniejszej analizy była zatem ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna), w leczeniu dorosłych osób, z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe (ponad 600 ośrodków) i duże liczebnie (blisko 6000 chorych) wiarygodne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą placebo, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, definiowaną jako LVEF >40%, kontynuujących leczenie standardowe – próbę *EMPEROR-Preserved*. Populacja ITT badania *EMPEROR-Preserved* była szersza niż wnioskowana populacja chorych z HF z LVEF >50%, jednak przeprowadzone zostały zaplanowane protokołem analizy w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF. Kompleksową, predefiniowaną analizę przeprowadzono dla wyodrębnionej na etapie randomizacji subpopulacji chorych z LVEF \geq 50% (66,9% populacji ITT, N = 4005), a najważniejsze wyniki były dostępne również dla zbliżonej podgrupy z LVEF >50% (58,5% populacji ITT, N = 3501).

W badaniu *EMPEROR-Preserved* wykazano, że u pacjentów z HF z LVEF \geq 50% lub >50% podczas terapii EMPA+SoC ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) jest znamienne niższe niż podczas stosowania placebo+SoC. Kierunek efektu wskazywał na korzyść ze stosowania empagliflozyny w odniesieniu do obu składowych, chociaż korzystny wpływ ocenianego leku był silniej zaznaczony w przypadku ryzyka hospitalizacji z powodu HF (efekt osiągnął istotność statystyczną). Liczbowa redukcja ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej nie była istotna statystycznie, niemniej w obu porównywanych grupach odnotowano stosunkowo niewiele zdarzeń, co ogranicza moc statystycznego potwierdzenia tej różnicy. Dla następujących punktów końcowych: całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF, złożony punkt końcowy obejmujący pierwszą i kolejne hospitalizacje z powodu HF oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych nie wykazano istotnej przewagi empagliflozyny nad leczeniem standardowym i placebo, chociaż ryzyko występowania wymienionych zdarzeń było liczbowo niższe w grupie interwencyjnej. Ponadto, odnotowano następujące zależności: brak istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny, istotnie większe prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych HF, wyrażone zmniejszeniem klasy NYHA, w grupie empagliflozyny względem grupie kontrolnej, istotnie wolniejszy średni roczny spadek wartości

eGFR w grupie pacjentów leczonych EMPA+SoC niż w grupie placebo+SoC. Dowiedziono również, że terapia empagliflozyną powoduje znamienne poprawę jakości życia pacjentów z HFpEF w porównaniu do leczenia standardowego + placebo.

Wyniki uzyskane wśród pacjentów z HF z LVEF $\geq 50\%$ lub $>50\%$ były spójne z wynikami odnotowanymi w populacji ITT. W populacji ogólnej badania *EMPEROR-Preserved*, podobnie jak we wspomnianej subpopulacji, wykazano istotną przewagę EMPA+SoC nad placebo+SoC w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, a także: hospitalizacji z powodu HF, hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej, średniorocznego spadku wartości eGFR, zmniejszenia nasilenia objawów chorobowych i jakości życia. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie zgonu z dowolnej przyczyny i pogorszenia czynności nerek. W ramach analizy całkowitej liczby hospitalizacji z powodu HF odnotowano istotnie mniejsze ryzyko ocenianych zdarzeń w grupie interwencyjnej niż w grupie kontrolnej – w podgrupie chorych z LVEF $\geq 50\%$, obserwowany kierunek efektu był zgodny, ale nie wykazano jego znamienności statystycznej. Niemniej jednak, należy mieć na uwadze zmniejszoną możliwość wykazywania istotności oszacowań dla analiz prowadzonych w podgrupach wyróżnionych w obrębie populacji ogólnej badania, których liczebności nie uwzględniono przy szacowaniu mocy statystycznej.

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz innych punktów końcowych uwzględnionych w analizie w tym, ryzyka hospitalizacji z powodu HF przeprowadzono analizy z podziałem na podgrupy wyróżnione według wężej zdefiniowanych przedziałów wartości LVEF (co 5 lub 10 punktów procentowych), które sugerują zmniejszenie efektu empagliflozyny w pewnych grupach chorych z HFpEF, z wyższymi wartościami LVEF (m.in. $\geq 60\%$ do $<65\%$, $\geq 65\%$ do $<70\%$). Niemniej jednak, jednocześnie odnotowano zachowanie korzystnego efektu empagliflozyny u chorych z LVEF w najwyższych przedziałach wartości ($\geq 70\%$ i $>72,5\%$). Przyczyny niespójności efektu empagliflozyny w odniesieniu do oceny ryzyka HHF, zostały poddane szczegółowej analizie przez EMA w ramach prowadzonej procedury rejestracyjnej. Ostatecznie, mając również na uwadze brak pogorszenia wyników w podgrupie z LVEF $>70\%$, EMA uznała, że pewne rozbieżności w wynikach omawianego punktu końcowego (brak korzyści w grupie chorych z LVEF od 65% do $<70\%$) mogą być dziełem przypadku i nie wspierają wniosku o pogorszonej skuteczności empagliflozyny u chorych z wyższymi wartościami LVEF (*EPAR Jardiance HFpEF 2022*). Skutkowało to wydaniem pozytywnej rekomendacji EMA i rejestracją produktu leczniczego Jardiance w leczeniu objawowej przewlekłej HF, w tym HFpEF, bez ograniczeń dotyczących frakcji wyrzutowej (*ChPL Jardiance*). W najnowszych europejskich i amerykańskich wytycznych również zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT2 w całej populacji chorych z HFpEF (*ESC-HFA 2021, ESC-HFA 2023, AHA-ACC-HFSA 2022, AHA-ACC-HFSA 2022a, AHA-ACC-HFSA 2022b, ACC 2023*).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Profil bezpieczeństwa analizowanego leku był dobry. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości AEs ogółem, jak i prowadzących do przerwania leczenia, natomiast ciężkie AEs występowały znamienne rzadziej podczas terapii empagliflozyną. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a kontrolną w częstości występowania większości raportowanych zdarzeń niepożądanych. U pacjentów otrzymujących empagliflozynę znamienne częściej stwierdzano jedynie niedociśnienie czy zakażenia dróg moczowych lub narządów płciowych, co jest zgodne ze znanym profilem działań niepożądanych leku. Jednocześnie, istotnie rzadziej u chorych przyjmujących oceniany lek stwierdzano uszkodzenia wątroby i hiperkaliemię. Wśród pacjentów leczonych empagliflozyną zaobserwowano typowy dla inhibitorów SGLT2i, spadek wartości eGFR obserwowany w początkowym okresie terapii (wynikający najprawdopodobniej z odwracalnych zmian hemodynamicznych). Niemniej jednak, nie wiązało się to z pogorszeniem wyników klinicznych i wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zgonów. Dodatkowo, po początkowym spadku eGFR, następował wzrost wartości eGFR (nieosiągający wartości wyjściowej), a w kolejnych tygodniach spadek eGFR obserwowany w obu porównywanych grupach był wolniejszy w grupie interwencyjnej niż w grupie placebo.

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

Biorąc pod uwagę wyniki badania *EMPEROR-Preserved*, w którym wykazano pozytywny wpływ empagliflozyny na podstawowe cele leczenia HFpEF (m.in. zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu zaostrzenia HF oraz zmniejszenie nasilenia objawów i poprawa jakości życia) oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku, zgodny z danymi z literatury i praktyki klinicznej – refundacja Jardiance w populacji chorych na objawową przewlekłą niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF >50%) jest zasadna. Pomoże to także pozytywnie wpłynąć na system ochrony zdrowia poprzez zmniejszenie kosztów związanych z hospitalizacjami. Udostępnienie terapii empagliflozyną dla chorych na HFpEF (LVEF >50%) jest ujęte we wskazaniach rejestracyjnych do stosowania produktu leczniczego Jardiance oraz umożliwia leczenie zgodne z najnowszymi europejskimi i amerykańskimi wytycznymi, w których rekomendowane jest stosowanie inhibitorów SGLT2 w tej populacji.

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

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

Ograniczenia odnalezionych badań

- Populacja wnioskowana to dorośli chorzy z HF z wyjściową wartością LVEF >50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, stanowiąca część populacji ogólnej badania *EMPEROR-Preserved*, z zawężeniem kryterium odnośnie wyjściowej wartości LVEF (do badania kwalifikowano chorych z HF z LVEF >40%). W dostępnych publikacjach do badania *EMPEROR-Preserved* odnaleziono wyniki dla poszukiwanej populacji – chorych z HF z LVEF >50% oraz dla bardzo zbliżonej populacji chorych z LVEF ≥50%. Ze względu na fakt, że były to analizy w podgrupach wyróżnionych w obrębie populacji ogólnej badania, charakteryzowały się zmniejszeniem mocy oraz ograniczonym zakresem ocenianych punktów końcowych. Jednak, wyjściowa wartość LVEF stanowiła czynnik stratyfikacyjny uwzględniony w procesie randomizacji, a ocenę najważniejszych punktów końcowych (w tym pierwszorzędnego punktu końcowego) dla wyróżnionych w ten sposób subpopulacji (LVEF <50% vs LVEF ≥50%) zaplanowano w protokole badania, co zwiększa wiarygodność tych analiz. Wyniki dla podgrupy chorych z HF z LVEF ≥50% (66,9% populacji ITT, N = 4005) były dostępne dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz dla najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych, obejmujących ocenę hospitalizacji z powodu HF, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonów, bez względu na przyczynę oraz jakość życia. Dodatkowo, odnaleziono wyniki przeprowadzonych *post-hoc* analiz dla podgrupy chorych z LVEF >50% (58,5% populacji ITT, N = 3501), zbliżonej do predefiniowanej subpopulacji pacjentów z LVEF ≥50% – wyniki uzyskane w obu wymienionych podgrupach były bardzo podobne.

- Mediana okresu obserwacji w badaniu *EMPEROR-Preserved* wyniosła nieco ponad 26 miesięcy; ponieważ jednak oceniane postępowanie terapeutyczne stosowane jest przewlekłe, zatem okres ten mógłby być dłuższy, ale w próbie zastosowano analizę *event-driven* i w takim właśnie okresie obserwacji wystąpiła liczba zdarzeń wystarczających do wiarygodnej oceny metodami statystycznymi korzyści z dodania empagliflozyny do SoC; natomiast w odniesieniu do długoterminowej oceny bezpieczeństwa wskazać trzeba, że empagliflozyna w dawce 10 mg jest już stosowana w praktyce klinicznej (w tym w Polsce – u chorych z niewydolnością serca ze zredukowaną lub z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową oraz u pacjentów z cukrzycą i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), a więc profil bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii w rzeczywistej populacji pacjentów jest znany.
- W ramach oceny ciągłych punktów końcowych w analizie jakości życia włączonego badania RCT nie podano wartości końcowych dla poszczególnych grup interwencji; autorzy zaznaczyli też, że takie dane zebrano dla obserwacji wynoszącej do 12 miesięcy, gdyż ich interpretacja z okresu dłuższego niż rok byłaby utrudniona z powodu współwystępującego ryzyka zgonu i innych poważnych zdarzeń.
- Część danych pochodzi z publikacji prezentujących dane zbiorcze dla badań *EMPEROR-Reduced* i *EMPEROR-Preserved* – możliwość ekstrakcji pierwotnych wyników pochodzących tylko z tego drugiego badania była w przypadku tego rodzaju publikacji niejednokrotnie ograniczona.
- Odnośnie analiz w podgrupach przeprowadzonych dla poszczególnych punktów końcowych należy zaznaczyć, że liczebność próby *EMPEROR-Preserved* była szacowana dla uzyskania odpowiedniej mocy statystycznej w populacji ITT badania, a nie w podgrupach, wobec czego brak istotności statystycznej wyników uzyskiwanych w niektórych podgrupach nie może być interpretowany jako brak efektu empagliflozyny, a utrata mocy statystycznej by go potwierdzić; dodatkowo niewielka liczebność niektórych podgrup może być związana z ryzykiem losowych fluktuacji wyniku.
- Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie w populacji ITT (z wyjątkiem analizy wczesnej zmiany wartości eGFR w pierwszych 4 tygodniach leczenia), niemniej docelowa subpopulacja (LVEF $\geq 50\%$ / $>50\%$) stanowiła większość ocenianej grupy chorych (LVEF $\geq 50\%$: 66,9% populacji ITT, LVEF $>50\%$: 58,5% populacji), a wartość LVEF nie powinna mieć wpływu na profil bezpieczeństwa ocenianego leku. Zaobserwowany profil działań niepożądanych był zgodny z dotychczasową wiedzą na ten temat.

- W analizie ryzyka występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszej i kolejnych) przeprowadzonej w podgrupach wyróżnionych według wyjściowej wartości LVEF w wąsko zdefiniowanych zakresach wartości (co 5 p.p.) odnotowano zwiększenie ryzyka zdarzeń z wybranych grup chorych: z LVEF $\geq 65\%$ do $< 70\%$ i z LVEF $\geq 67,5\%$ do $72,5\%$. Te i inne analizy wskazywały też na brak korzystnego efektu ocenianego leczenia (wartości HR bliskie jedności) u chorych z LVEF $\geq 60\%$, LVEF $\geq 60\%$ do $< 65\%$ i LVEF $\geq 65\%$. Jednocześnie ryzyko całkowite HHF pozostawało wyraźnie zmniejszone w niewielkich pod-grupach pacjentów z najwyższymi wartościami LVEF: $\geq 70\%$ i $> 72,5\%$. Przyczyny opisanej wyżej niespójności efektu empagliflozyny w odniesieniu do HHF zostały poddane szczegółowej analizie przez Europejską Agencję Leków (EMA) w ramach procedury rejestracyjnej (*EPAR Jardiance HFpEF 2022*). W podziale populacji badania *EMPEROR-Preserved* na podgrupy wg liczby HHF (1/2/3/4) liczba zdarzeń w grupie empagliflozyny była niższa niż w grupie kontrolnej w każdej z wyodrębnionych podgrup, z wyjątkiem chorych z ≥ 4 zdarzeniami HHF, w której liczby HHF były wyrównane pomiędzy grupami EMPA i placebo. Z kolei w subpopulacji chorych z ≥ 4 HHF liczby zdarzeń były zbliżone w grupie EMPA vs placebo w większości podgrup wg wyjściowej wartości LVEF, z wyjątkiem podgrupy z ≥ 4 zdarzeniami HHF i LVEF od 65% do $< 70\%$ (6 pacjentów w grupie EMPA miało 31 zdarzeń, a 1 pacjent w grupie placebo – 5) – co wpłynęło w sposób istotny na wynik oceny całkowitej liczby HHF w podgrupie z LVEF od 65% do $< 70\%$. Ostatecznie, mając również na uwadze brak pogorszenia wyników w podgrupie z LVEF $> 70\%$, EMA uznała, że omawiane, niekorzystne wyniki oceny omawianego II-rzędowego punktu końcowego mogą być dziełem przypadku i nie wspierają wniosku o pogorszonej skuteczności empagliflozyny u chorych z wyższymi wartościami LVEF (*EPAR Jardiance HFpEF 2022*). Ocenę tę potwierdzono pozytywną rekomendacją Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA i decyzją Komisji Europejskiej o rejestracji produktu leczniczego Jardiance w leczeniu objawowej przewlekłej HF, w tym HFpEF, bez ograniczeń dotyczących frakcji wyrzutowej (*ChPL Jardiance*).
- Populację wnioskowaną stanowią dorośli pacjenci z HFpEF, z objawami choroby w klasie II-IV NYHA utrzymującymi się pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach. Do badania rekrutowano pacjentów otrzymujących leczenie standardowe. Nie sprecyzowano jakie grupy leków powinny być stosowane, jednak zdecydowana większość pacjentów włączonych do porównywanych grup (EMPA+SoC vs placebo+SoC) była leczona: ACEi/ARB +/- ARNi (81,0% vs 80,4%), beta-blokerami (86,7% vs 85,9%), diuretykami (86%), w związku z czym populacja włączona do badania, pod względem stosowanego leczenia dobrze odpowiadała populacji wnioskowanej.

12 Wnioski końcowe

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

W wiarygodnym badaniu z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo *EMPEROR-Preserved* oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego wśród dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca, definiowaną jako LVEF >40% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. W wyróżnionej w obrębie populacji ogólnej badania subpopulacji obejmującej chorych z HFpEF z LVEF $\geq 50\%$ lub $>50\%$ wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF, a także zwiększenie prawdopodobieństwa klinicznie istotnego złagodzenia objawów niewydolności serca oraz kompleksowej poprawy jakości życia. Wyniki uzyskane wśród pacjentów z LVEF $\geq 50\%$ / >50 były spójne z wynikami obserwowanymi w populacji ITT. Zaobserwowany w badaniu profil bezpieczeństwa empagliflozyny był zgodny z dotychczasową wiedzą na ten temat.

Refundacja empagliflozyny w populacji chorych na HFpEF z LVEF $>50\%$ jest zatem odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów, wpływając na podstawowe cele leczenia niewydolności serca, takie jak zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu zaostrzenia niewydolności serca, łagodzenie objawów klinicznych i jakości życia. Powszechny dostęp do tego leczenia pozwoli także na zmniejszenie obciążenia płatnika publicznego oraz społeczeństwa wysokimi kosztami leczenia zaostrzeń niewydolności serca. Udostępnienie empagliflozyny dla chorych na HFpEF z LVEF $>50\%$ umożliwi także leczenie zgodne z najnowszymi europejskimi i amerykańskimi wytycznymi, w których rekomendowane jest stosowanie inhibitorów SGLT2 w tej grupie chorych.

13 Załączniki

13.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2023).

Tabela 57. 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.)	Nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	Nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	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 nie/nie/brak informacji</u>
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(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 nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
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 nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	Nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	Nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(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 nie/nie/brak informacji</u>
(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 nie/nie/brak informacji</u>
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 nie/nie/brak informacji</u>
(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 nie/nie</u>
(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 nie/nie/brak informacji</u>
(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 nie/nie/brak informacji</u>
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 nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(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 nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie</u> /brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	Tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 58. 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 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
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 60. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 61. 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 62. 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 63. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

13.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 64. 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 173kryning173d 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 173kryning173d w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.1.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do

przeгляdu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany 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 65. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla 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	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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		ocena ryzyka błędu systematycznego	
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	-	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie 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?	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację

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 describe the included studies in adequate detail?</i>	<ul style="list-style-type: none"> komparatory punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	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
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>	RCTs	
		-	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		nie-RCT	
		-	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających 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 assessment 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 przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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.

13.1.4 Kwestionariusz KCCQ

Kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), obejmuje 23 pytania (KCCQ-23). Oceniane jest 7 domen: częstość występowania objawów, obciążenie objawami i ich stabilność, ograniczenia fizyczne, ograniczenia społeczne, jakość życia i samowystarczalność. Na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów w kwestionariuszu wyliczane są następujące wskaźniki: wynik kliniczny (ang. *Clinical Summary Score*; KCCQ-CSS), całkowity wynik w skalach objawów (ang. *Total Symptom Score*; KCCQ-TSS) oraz wynik całkowity (ang. *Overall Summary Score*; KCCQ-OSS). Wskaźnik KCCQ-TSS służy ocenie częstości i nasilenia objawów, na wskaźnik KCCQ-CSS składają się wyniki w skalach dotyczących ograniczeń funkcjonowania fizycznego i objawowy (TSS), natomiast KCCQ-OSS obejmuje wskaźnik CSS oraz ocenę jakości życia i ograniczeń w funkcjonowaniu społecznym. Wyniki oceny są wyrażane w zakresie od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa liczba punktów oznacza lepszy stan zdrowia (*Butler 2022a*).

13.2 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono 2 badania randomizowane oceniające efekty terapii empagliflozyną w dawce 10 mg dziennie w porównaniu do placebo u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, wyodrębniające wyniki leczenia chorych z HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\geq 50\%$): *EMPERIAL-Preserved* (Abraham 2019, Abraham 2021) i *EMPA-VISION* (Hundertmark 2021, Hundertmark 2023). Przyczyną wykluczenia tych badań był nieodpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy – w każdym z nich były to punkty końcowe nieuwzględnione w protokole przeglądu systematycznego jako istotne klinicznie w tej populacji chorych.

Dodatkowo w tym rozdziale opisano wyniki jednoramiennego badania obserwacyjnego *Kim 2022*, w którym oceniano leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg dziennie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i wyróżniono wyniki dla chorych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\geq 50\%$): Przyczyną wykluczenia tego badania z przeglądu badań pierwotnych było niespełnienie kryterium ocenianych punktów końcowych – w badaniu oceniano wyłącznie jeden punkt końcowy, nieuwjęty w kryteriach włączenia jako istotny klinicznie punkt końcowy.

13.2.1 *EMPERIAL-Preserved*

Badanie *EMPERIAL-Preserved* (Abraham 2019, Abraham 2021) było wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbą z grupą kontrolną placebo, mającą na celu ocenę wpływu empagliflozyny na tolerancję wysiłku fizycznego oraz punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs, *patient-reported outcomes*) u chorych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $>40\%$).

Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z przewlekłą, objawową (II-IV NYHA) niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $>40\%$) otrzymujących standardowe leczenie, zgodne z wytycznymi. Ponadto kryterium włączenia była przebyta odległość w teście 6-minutowego marszu (6MWT, *6-minute walk test*) podczas *screeningu* i w momencie wyjściowej oceny parametrów w zakresie 100-350 metrów. W badaniu wzięło udział 315 pacjentów z HF z LVEF $>40\%$ w wieku średnio 73,5 roku, w większości rasy białej (n = 275; 87,3%) i z niewielką przewagą mężczyzn (n = 179; 56,8%), z objawami choroby podstawowej głównie w klasie II NYHA (n = 243; 77,1%). Mediana wartości LVEF w badanej próbie wynosiła 53,0%, a mediana stężenia NT-proBNP we krwi była równa 898 pg/ml. Ponadto 161 pacjentów (51,1%) w momencie włączenia do badania miało cukrzycę. Farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca obejmowała: beta-blokery (n = 281; 89,2%), ACEi lub

ARB (n = 235; 74,6%), diuretyki pętłowe lub inne silnie działające (ang. *high-ceiling*; n = 226; 71,7%), diuretyki tiazydowe lub inne słabo działające (ang. *low ceiling*; n = 65; 20,6%) oraz leki z grup MRA (n = 105; 33,3%) i ARNi (n = 11; 3,5%).

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

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

W badaniu wykazano:

- nieosiągnięcie I-rzędowego punktu końcowego, tj. brak istotnej różnicy pomiędzy EMPA+SoC a placebo+SoC w zmianie wyniku 6MWT po 12 tygodniach leczenia (MD = 4,0 m. [95% CI: -5,0; 13,0]; p = 0,37) – w związku z czym analizy pozostałych punktów końcowych miały charakter eksploracyjny;
- w analizach przeprowadzonych w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyjściowej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF \geq 50%, N = 201 oraz LVEF <50%, N = 114) – brak istotnych różnic pomiędzy EMPA+SoC a placebo+SoC w zmianie wyniku 6MWT po 12 tygodniach leczenia (I-rzędowy punkt końcowy) zarówno u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, LVEF \geq 50% (MD = 0,0 [95% CI: -11,0; 11,0], p = 0,9816), jak i u pacjentów z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (MD = 11,0 [95% CI: -6,0; 30,0], p = 0,1999);
- brak istotnej różnicy pomiędzy EMPA+SoC a placebo+SoC w zmianie nasilenia objawów przewlekłej niewydolności serca ocenionej za pomocą KCCQ-TSS (MD = 2,08 pkt [95% CI: -2,08; 6,25]); przy czym dodatkowa analiza eksploracyjna przeprowadzona z zastosowaniem testów parametrycznych, przeprowadzona zgodnie z metodyką przyjętą w badaniach klinicznych innych leków badanych u chorych z HFpEF (m.in. w badaniach DEFINE-HF i PARADIGM-HF)

wykazała istotną statystycznie przewagę EMPA+SoC nad placebo+SoC pod względem zmiany tego wskaźnika (MD = 0,58 [95% CI: -2,97; 4,13]);

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

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

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

13.2.2 EMPA-VISION

Badanie *EMPA-VISION* (Hundertmark 2021, Hundertmark 2023) było randomizowaną, podwójnie zaślepią próbą z grupą kontrolną placebo, przeprowadzoną w pojedynczym ośrodku. Badanie miało na celu ocenę wpływu empagliflozyny na fizjologię i metabolizm energetyczny serca u chorych z przewlekłą

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

Rekrutację do badania *EMPA-VISION* prowadzono do dwóch odrębnych kohort pacjentów z przewlekłą HF: ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (kohorta A, LVEF $\leq 40\%$) oraz z zachowaną frakcją wyrzutową (kohorta B, LVEF $\geq 50\%$). Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z BMI $< 40 \text{ kg/m}^2$ i z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności serca o etiologii innej niż niedokrwienność, z utrzymującymi się objawami (NYHA II-IV), leczonych zgodnie z wytycznymi postępowania w HF. Randomizacji w ramach badania poddano ogółem 72 chorych, w tym 36 pacjentów w kohorcie z HFpEF (po 18 w grupie empagliflozyny i placebo), jednak liczba chorych uwzględnionych w analizie skuteczności została znacząco zredukowana z powodu pandemii COVID-19 – do 13 pacjentów w grupie interwencyjnej i 11 pacjentów w grupie kontrolnej. Charakterystyki wyjściowe podano odrębnie dla grup empagliflozyny i placebo. Średnia wieku wyniosła, odpowiednio 69,1 i 72,1 lat, większość włączonych chorych stanowili mężczyźni (55,6% i 50,0%), pacjenci rasy białej (88,9% i 100%) i chorzy z objawami HF w II klasie NYHA (83,3% i 77,8%). Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosił 11,1% w obu porównywanych grupach, a wyjściowo średnia geometryczna stężenia NT-proBNP była równa 158,1 pg/ml w grupie empagliflozyny i 164,2 pg/ml w grupie placebo. Leczenie stosowane przez pacjentów włączonych do grupy interwencyjnej i grupy kontrolnej obejmowało: beta-blokery (odpowiednio: 77,8% i 33,3%), ACEi lub ARB (50,0% i 27,8%), MRA (16,7% i 27,8%), diuretyki (61,1% i 66,7%), antykoagulanty (72,2% i 50,0%) i metforminę (0,0% i 11,1%).

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wskaźnika metabolicznego serca PCr/ATP w spoczynku, ocenianego w badaniu fosforanowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (^{31}P -MRS) po 12 tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowej. Dodatkowo w protokole badania zdefiniowano następujące eksploracyjne punkty końcowe skuteczności: wskaźniki metabolizmu energetycznego w spoczynku oraz podczas obciążenia dobutaminą, zawartość trójglicerydów w mięśniu sercowym oceniana w protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego, parametry oceniające czynność i objętość serca w spoczynku oraz podczas obciążenia dobutaminą, wskaźniki włóknienia serca, stężenie we krwi biomarkerów odzwierciedlających wpływ leczenia na metabolizm i aktywację neurohormonalną.

Wśród pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\geq 50\%$) stwierdzono:

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- nieosiągnięcie I-rzędowego punktu końcowego, tj. brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą placebo w zakresie zmiany wskaźnika PCr/ATP w spoczynku, po 12 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej, MD = -0,16 (95% CI: -0,60; 0,29); p = 0,47 (N = 24 – obniżona moc statystyczna);
- brak istotnej różnicy pomiędzy EMPA+SoC a placebo+SoC w zmianie wskaźnika PCr/ATP w teście obciążeniowym z dobutaminą, po 12 tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowej, MD = -0,22 (95% CI: -0,66; 0,23), p = 0,32;
- brak istotnej różnicy pomiędzy EMPA+SoC a placebo+SoC w zakresie wielkości zmiany wskaźnika PCr/ATP pomiędzy stanem spoczynku oraz po obciążeniu dobutaminą (Δ PCr/ATP), po 12 tygodniach leczenia, MD = -0,10 (95% CI: -0,51; 0,66)]; p = 0,80;
- brak istotnej różnicy pomiędzy EMPA+SoC a placebo+SoC w zakresie zmiany zawartości trójglicerydów w mięśniu sercowym ocenianej w protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego, MD = -0,43% (95% CI, -1,4; 0,54); p = 0,60, z trendem wskazującym na zmniejszenie zawartości trójglicerydów podczas terapii empagliflozyną;
- brak istotnych zmian w zakresie stężeń we krwi wybranych metabolitów odzwierciedlających metabolizm energetyczny po 12 tygodniach leczenia EMPA+SoC lub placebo+SoC;
- brak istotnych różnic pomiędzy EMPA+SoC a placebo+SoC w zakresie zmian parametrów oceniających masę, objętości i czynność lewej komory, po 12 tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowej;
- brak istotnych różnic pomiędzy EMPA+SoC a placebo+SoC w zakresie zmian parametrów ocenianych w sercowo-płucnym teście wysiłkowym, po 12 tygodniach leczenia;
- większa liczbowo poprawa jakości życia ocenianej w kwestionariuszu KCCQ w grupie pacjentów leczonych EMPA+SoC w porównaniu do grupy kontrolnej, po 12 tygodniach leczenia.

Dane dotyczące bezpieczeństwa podano łącznie dla całej populacji badania, tj. bez wyodrębnienia pacjentów z HFpEF, w podziale na grupę leczoną empagliflozyną (N = 35) i przyjmującą placebo (N = 36). Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych empagliflozyną obserwowano z mniejszą częstością niż w grupie kontrolnej (2,9% vs 19,4%). Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, bez względu na stopień nasilenia notowano częściej w grupie empagliflozyny niż w grupie kontrolnej (48,6% vs 35,3%), a odsetki pacjentów wymagających zakończenia leczenia z powodu AEs wynosiły odpowiednio 2,9% i 5,6%. W żadnej z grup nie odnotowano zgonów. Ogółem, leczenie empagliflozyną było dobrze tolerowane.

Podsumowując, w badaniu *EMPA-VISION* nie wykazano istotnego, pozytywnego wpływu 12-tygodniowego leczenia empagliflozyną na fizjologię i metabolizm energetyczny serca w spoczynku oraz podczas obciążenia dobutaminą u chorych z HF, w tym – HFpEF. Możliwość wiarygodnej weryfikacji przyjętej hipotezy w kohorcie pacjentów z HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\geq 50\%$) była jednak ograniczona, z uwagi na trudności w prowadzeniu badania, do których doszło w wyniku pandemii COVID-19 (zmniejszenie liczby pacjentów, u których przeprowadzono pomiary). Profil bezpieczeństwa empagliflozyny zaobserwowany w badaniu był zgodny z oczekiwanym. Autorzy wskazują, że konieczne jest poszukiwanie innych hipotez wyjaśniających korzystne efekty leczenia inhibitorami SGLT2 obserwowane u chorych z niewydolnością serca i ich weryfikacja w dalszych badaniach, uwzględniających liczniejsze kohorty chorych z określonymi fenotypami kardiometabolicznymi.

13.2.3 Kim 2022

Badanie *Kim 2022* to jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, oceniające wpływ terapii empagliflozyną na stosowaną dawkę diuretyków u leczonych ambulatoryjnie pacjentów z niewydolnością serca. Informacje odnośnie badania odnaleziono w publikacji o nazwie tożsamej z nazwą badania. Podano, że badacze przeanalizowali rejestry medyczne 612 pacjentów otrzymujących pierwszorazowe leczenie empagliflozyną (10 mg dziennie) i jednocześnie stosujących diuretyki (leki moczopędne), w okresie pomiędzy styczniem 2019 a grudniem 2021 w szpitalu klinicznym *Kosin University Gospel Hospital* w Republice Korei. Z badania wykluczano pacjentów niestosujących empagliflozyny przez przynajmniej 6 miesięcy, pacjentów niespełniających kryteriów rozpoznania niewydolności serca (HF), osób, u których nigdy nie wykonano echokardiografii (n=9), ani badania stężenia NT-proBNP, oraz pacjentów ze stężeniem NT-proBNP < 125 pg/dl (n=347). Kolejnych pięciu pacjentów wyłączono ze względu na brak jednoznacznego stwierdzenia nieprawidłowości strukturalnych lub czynnościowych serca w badaniu ECHO ocenianym przez dwóch kardiologów. Ostatecznie w badaniu uwzględniono 251 pacjentów, przy czym 217 chorych miało niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\geq 50\%$), a u pozostałych 34 chorych stwierdzono niewydolność serca z LVEF $< 50\%$. Tylko chorzy z HFpEF stanowili populację docelową w niniejszej analizie, więc poniżej przedstawiono informacje dotyczące wyłącznie tej grupy pacjentów.

Dane demograficzne i dotyczące chorób współistniejących pacjentów uwzględnionych w badaniu uzyskano z dokumentacji medycznej. Średnia wieku chorych na HFpEF była równa 70,0 lat, 53,5% chorych stanowiły kobiety, średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory wynosiła 62,7%, a średnie stężenie NT-proBNP – 1101,4 pg/ml. Cukrzycę stwierdzono u 92,2% pacjentów, nadciśnienie tętnicze – u 82,0%,

chorobę wieńcową – u 27,6%, przewlekłą chorobę nerek – u 12,4%, a migotanie przedsionków – u 77,4%. Stosowane przez pacjentów leczenie towarzyszące obejmowało beta-blokery (88,0%), ACEi lub ARB (69,8%), sakubitryl+walsartan (20,7%), blokery kanałów wapniowych (61,3%) i statyny (97,2%). Ponadto, zgodnie z kryteriami włączenia, wszyscy pacjenci byli leczeni diuretykami, najczęściej monoterapią hydrochlorotiazydem (36,9%), furosemidem (22,6%) lub spironolaktonem (22,1%), u pozostałych chorych stosowano przede wszystkim leczenie skojarzone.

Dwóch kardiologów dokonało retrospektywnego przeglądu danych w celu oceny zmian rodzaju i dawki leków moczopędnych stosowanych przez pacjentów leczonych empagliflozyną przez ponad 6 miesięcy. Jeśli w okresie obserwacji zmniejszono lub odstawiono dawkę diuretyku, pacjenta klasyfikowano do grupy „zmniejszonej dawki”, a jeśli dawkę diuretyku zwiększono lub dodano inny rodzaj leku moczopędnego – do grupy „zwiększonej dawki”. Jeśli w okresie obserwacji nie nastąpiła zmiana rodzaju i dawki diuretyków, pacjenta klasyfikowano do grupy „ta sama dawka”, a jeśli rodzaj diuretyku zmieniono na inną klasę leków bez definitywnej zmiany dawki, określano to jako „przełączona grupa diuretyków”.

W trakcie okresu obserwacji najwięcej pacjentów pozostało przy niezmienionej dawce diuretyku (44,7%), u podobnego odsetka chorych zmniejszono dawkę (22,6%) lub zmieniono rodzaj stosowanego leku (19,8%), pozostałe 12,9% pacjentów wymagało zwiększenia stosowanej dawki diuretyku.

Ogółem, na podstawie wyników niniejszego badania można wnioskować o korzyści klinicznej ze stosowania empagliflozyny w leczeniu ambulatoryjnym pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\geq 50\%$). Jednak autorzy sugerują potrzebę prowadzenia dalszych badań, zwłaszcza dużych prospektywnych prób, w celu potwierdzenia tych obserwacji.

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

Tabela 66. Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EMPEROR-Preserved* przy użyciu narzędzia ROB 2.

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

13.1 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych

Tabela 67. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w raporcie według skali AMSTAR 2.

<i>Cheema 2023</i>	<i>Lan 2024</i>	<i>Starr 2024</i>	<i>Vaduganathan 2022</i>	<i>Wang 2022</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]				
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]				
SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki zarejestrowano przed przeprowadzeniem przeglądu w PROSPERO (CRD42022364223).	NIE SPEŁNIONO Nie zarejestrowano protokołu przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Przeгляд systematyczny przeprowadzono <i>post-hoc</i> , jako uzupełnienie zaplanowanej metaanalizy 2 wybranych badań	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki zarejestrowano przed przeprowadzeniem przeglądu w bazie danych INPLASYI (2022110095).
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]				
SPEŁNIONO Do przeglądu włączano jedynie badania RCT, uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano jedynie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano jedynie kluczowe (<i>pivotal</i>) badania RCT oraz metaanalizy, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	SPEŁNIONO Do PS włączono wyłącznie duże RCT (> 1000 pacjentów), co uzasadniono zamiarem uwzględnienia wyłącznie badań zaprojektowanych do oceny punktów końcowych istotnych klinicznie	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano jedynie badania RCT lub analizy <i>post-hoc</i> takich badań, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]				
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: CENTRAL, MEDLINE, Embase, clinicaltrials.gov (do marca 2023). Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych. Przeszukano bibliografie zidentyfikowanych publikacji.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, China Biomedical Literature Service, VIP, WanFang (do 20 marca 2024). Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych. Przeszukano referencje odnalezionych publikacji.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library (styczeń 2015 do 20 czerwca 2023). Podano słowa kluczowe, nie podano kwerend wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych. Przeszukano referencje odnalezionych publikacji.	NIE SPEŁNIONO Przeszukano bazę MEDLINE przez Pubmed; nie uwzględniono żadnej z innych istotnych baz bibliograficznych (Embase lub <i>Cochrane Library</i>).	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane (do 15 listopada 2022). Podano słowa kluczowe i kwerendy. Podano informacje o restrykcjach językowych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]				
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne rozwiązywane przez

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

<i>Cheema 2023</i>	<i>Lan 2024</i>	<i>Starr 2024</i>	<i>Vaduganathan 2022</i>	<i>Wang 2022</i>
	rozwiązywane w drodze konsensusu.			konsultację z trzecim analitykiem.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]				
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne rozstrzygano w drodze dyskusji	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]				
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]				
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono informacje na temat populacji, interwencji, komparatora i punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach, nie przedstawiono wystarczająco szczegółowego opisu, aby przyznać pełną punktację.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono informacje na temat populacji, interwencji, komparatora i punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach, nie przedstawiono wystarczająco szczegółowego opisu, aby przyznać pełną punktację.	SPEŁNIONO Przedstawiono charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono podstawową charakterystykę badań, z uwzględnieniem ram czasowych. W charakterystyce badań nie uwzględniono jednak ocenianych punktów końcowych.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono charakterystyki włączonych badań.
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]				
SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie wykonano oceny RoB dla włączonych badań.	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	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.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	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	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO Bez względu na wyniki oceny heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model <i>fixed</i> , co nie jest podejściem konserwatywnym. Jednocześnie w zdecydowanej większości przeprowadzonych porównań nie stwierdzono istotnej	SPEŁNIONO

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

<i>Cheema 2023</i>	<i>Lan 2024</i>	<i>Starr 2024</i>	<i>Vaduganathan 2022</i>	<i>Wang 2022</i>
statystycznie heterogeniczności wyników.				
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]				
NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie wykonali analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie wykonali analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO Przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]				
NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie uwzględnili możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie uwzględnili możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB włączonych badań.	SPEŁNIONO Przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]				
SPEŁNIONO W większości analiz nie obserwowano istotnej heterogeniczności.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu i nie przedyskutowano jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu i nie przedyskutowano jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółowo wyniki oceny heterogeniczności. Generalnie wyniki badań nie wykazywały heterogeniczności, z pojedynczymi wyjątkami. Wyniki oceny heterogeniczności uwzględniono w dyskusji wyników.	NIE SPEŁNIONO Nie przedyskutowano wpływ zaobserwowanych różnic na wyniki i wnioski przeglądu.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]				
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]				
SPEŁNIONO Zadeklarowano potencjalne konflikty interesów, zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, zadeklarowano brak źródeł finansowania przeglądu.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Autorzy podali źródła potencjalnego konfliktu interesów. Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

13.2 Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

- Anker 2019** Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M, Zannad F, Packer M. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10):1279-1287. DOI:10.1002/ejhf.1596
- Anker 2020** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Seronde MF, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2383-2392. DOI:10.1002/ejhf.2064
- Anker 2021** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451-1461. DOI:10.1056/NEJMoa2107038
- Anker 2022a** Anker SD, Butler J, Usman MS, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Rocca HPB, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, González-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Iwata T, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved versus mid-range ejection fraction: a pre-specified analysis of EMPEROR-Preserved. *Nat Med* 2022; 28(12):2512-2520. DOI:10.1038/s41591-022-02041-5
- Anker 2022b** Anker SD, Siddiqi TJ, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Packer M, Butler J. Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(8):1400-1405. DOI:10.1002/ejhf.2558
- Böhm 2023** Böhm M, Anker S, Mahfoud F, Lauder L, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Saloustros I, Schler E, Wanner C, Zannad F, Packer M, Butler J. Empagliflozin, irrespective of blood pressure, improves outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur Heart J* 2023; 44(5):396-407. DOI:10.1093/eurheartj/ehac693
- Butler 2022a** Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, Pedro Ferreira J, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Shah SJ, Senni M, Vedin O, Verma S, Peil B, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker SD. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2022; 145(3):184-193. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812
- Butler 2022b** Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Anker SD. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43(5):416-426. DOI:10.1093/eurheartj/ehab798
- Butler 2022c** Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, Ferreira JP, Brueckmann M, Bocchi E, Böhm M, Chopra VK, Giannetti N, Iwata T, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Rauch-Kröhnert U, Shah SJ, Senni M, Sumin M, Verma S, Zhang J, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker SD. Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2022; 146(14):1046-1055. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059755
- Ferreira 2022a** Ferreira JP, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Schueller E, Steubl D, Zeller C, Januzzi JL, Pocock S, Packer M, Anker SD. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(12):1129-1137. DOI:10.1016/j.jacc.2022.01.029
- Ferreira 2022b** Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Ritter I, Schüller E, Kraus BJ, Pocock SJ, Anker SD, Packer M. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022; 43(31):2984-2993. DOI:10.1093/eurheartj/ehac306
- Ferreira 2024** Ferreira JP, Zannad F, Packer M, Filippatos G, Pocock SJ, Vasques-Nóvoa F, Böhm M, Butler J, Anker S. Empagliflozin and risk of lower respiratory tract infection in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: An EMPEROR-Preserved analysis. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(4):952-959. DOI:10.1002/ejhf.3180
- Filippatos 2022** Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Ofstad AP, Ferreira JP, Green JB, Rosenstock J, Schnaidt S, Brueckmann M, Pocock SJ, Packer M, Anker SD. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation* 2022; 146(9):676-686. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785
- Packer 2020** Packer M, Butler J, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Zeller C, Brueckmann M, Jamal W, Pocock SJ, Anker SD. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2393-2398. DOI:10.1002/ejhf.2065
- Packer 2021a** Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Schnaidt S, Zeller C, Schnee JM, Anker SD. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021; 144(16):1284-1294. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824
- Packer 2021b** Packer M, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Hauske S, Anker SD. Influence of endpoint definitions on the effect of empagliflozin on major renal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(10):1798-1799. DOI:10.1002/ejhf.2334
- Packer 2021c** Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Wanner C, Anker SD; EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1531-1533.
- Packer 2021d** Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation*. 2021;144(15):1193-1195. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056657
- Rastogi 2024** Rastogi T, Ferreira JP, Butler J, Kraus BJ, Mattheus M, Brueckmann M, Filippatos G, Wanner C, Pocock SJ, Packer M, Anker SD, Zannad F. Early changes in estimated glomerular filtration rate post-initiation of empagliflozin in EMPEROR-Preserved. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(4):885-896. DOI:10.1002/ejhf.3136
- Siddiqi 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

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

heart failure and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2023; 25(9):1623-1631. DOI:10.1002/ejhf.2831

Yousef 2022 [abstrakt konferencyjny]

Yousef Z. EMPAGLIFLOZIN IN HEART FAILURE WITH A PRESERVED EJECTION FRACTION $\geq 50\%$: RESULTS FROM THE EMPEROR-PRESERVED CLINICAL TRIAL. Heart 2022; 108:A79-A80.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

13.3 Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań 197kryning197d197 na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, Filippatos G, Gniot J, Fu M, Gullestad L, Howlett JG, Nicholls SJ, Redon J, Schenkenberger I, Silva-Cardoso J, Störk S, Krzysztof Wranicz J, Savarese G, Brueckmann M, Jamal W, Nordaby M, Peil B, Ritter I, Ustyugova A, Zeller C, Salsali A, Anker SD. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2021; 42(6):700-710. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa943

Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macesic H, Peil B, Brun M, Ustyugova A, Jamal W, Salsali A, Lindenfeld J, Anker SD. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(7):932-942. DOI:10.1002/ehhf.1486

Bates ER. In HFpEF, adding empagliflozin to usual care reduced a composite of CV death or HF hospitalization at a median 26 mo. *Ann Intern Med* 2022; 175(1):JC4. DOI:10.7326/J21-0006

Becher PM, Schrage B, Ferrannini G, Benson L, Butler J, Carrero JJ, Cosentino F, Dahlström U, Mellbin L, Rosano GMC, Sinagra G, Stolfo D, Lund LH, Savarese G. Use of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(6):1012-1022. DOI:10.1002/ehhf.2131

Biter HI, Cakal S, Cakal B, Aapaydin Z, Kilinc AY, Oguz H, Yildiz S, Ogur H, Belen E, Simsek E. The impact of using SGLT-2 inhibitor on left ventricular longitudinal strain and NT-proBNP levels during six-month follow-up in diabetic patients with and without coronary artery disease with preserved ejection fraction. *Kardiol Pol* 2024; 82(6):640-646. DOI:10.33963/v.phj.100613

Böhm M, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Abidin A, Mahfoud F, Brueckmann M, Gollop ND, Iwata T, Ponikowski P, Wanner C, Zannad F, Packer M, Anker SD. Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(1):1-18. DOI:10.1016/j.jacc.2022.04.040

Böhm M, Butler J, Krawczyk M, Mahfoud F, Haring B, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Ofstad AP, Schüller E, Wanner C, Verma S, Packer M, Anker SD. Liver tests, cardiovascular outcomes and effects of empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(8):1375-1383. DOI:10.1002/ehhf.2922

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

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

Nieodpowiedni rodzaj badania – niesystematyczne opracowanie wtórne

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

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania obserwacyjnego, oceniającego wpływ leczenia inhibitorami SGLT2 na wybrane parametry echokardiograficzne w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, rozpoznanie niewydolności serca nie było wymagane; ponadto w badaniu oceniano łącznie inhibitory SGLT2 i nie wyróżniono osobno wyników dla chorych leczonych empagliflozyną

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Preserved oceniająca wpływ wieku na efektywność kliniczną empagliflozyny w podgrupach wg wieku. Brak wyników dla podgrupy pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Preserved oceniająca wpływ poziomu markerów czynności wątroby na efektywność kliniczną empagliflozyny. Brak wyników dla podgrupy pacjentów z LVEF >50%.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Böhm M, Butler J, Mahfoud F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Slawik J, Brueckmann M, Linetzky B, Schöler E, Wanner C, Zannad F, Packer M, Anker SD. Heart failure outcomes according to heart rate and effects of empagliflozin in patients of the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(10):1883-1891. DOI:10.1002/ejhf.2677

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. DOI:10.1016/j.jacc.2023.03.390

Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Zannad F, Anker SD. Early benefit with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(2):245-248. DOI:10.1002/ejhf.2420

Butler J, Usman MS, Filippatos G, Ferreira JP, Böhm M, Brueckmann M, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sumin M, Verma S, Zaremba-Pechmann L, Pocock SJ, Packer M, Anker S. Safety and Efficacy of Empagliflozin and Diuretic Use in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Post Hoc Analysis of the EMPEROR-Preserved Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8(7):640-649. DOI:10.1001/jamacardio.2023.1090

Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, Ferdaoussi M, Takahara S, Darwesh AM, Levasseur JL, Jahng JWS, Vos D, Parajuli N, El-Kadi AOS, Braam B, Young ME, Verma S, Light PE, Sweeney G, Seibert JM, Dyck JRB. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2020; 13(1):e006277. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006277

Cavagnini ME, Best EE, Skersick PT, Truitt KP, Musick KL, Mangum BR, Hollis IB, Rodgers JE. Impact of Inpatient Initiation of SGLT2 Inhibitors on Diuretic Requirements in Patients With Heart Failure. *J Pharm Pract* 2024; 37(3):683-689. DOI:10.1177/08971900231159739

Chai K, Luo Y, Zhang M, Liu Y, Li Y, Cheng Y, Zhu W, Meng C, Yang J, Wang H. Effects of empagliflozin on cardiac structure, function and biomarkers in patients with heart failure with preserved ejection fraction: study protocol for a randomised, placebo-controlled prospective trial. *BMJ Open* 2023; 13(8):e070766. DOI:10.1136/bmjopen-2022-070766

Clemmer JS, Ward TJ, Lirette ST. Retrospective analysis of SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Preserved oceniająca zależność pomiędzy wyjściową częstotliwością rytmu serca w spoczynku a ryzykiem zdarzeń klinicznych oraz efektywność kliniczną empagliflozyny w podgrupach wyodrębnionych na podstawie wyjściowej częstotliwości rytmu serca w spoczynku. Zależność pomiędzy wyjściową częstotliwością rytmu serca w spoczynku a ryzykiem zdarzeń klinicznych (bez względu na wylosowane ramię badania) oceniono również w podgrupie z LVEF $\geq 50\%$ ale nie przedstawiono żadnych wyników oceny bezpieczeństwa lub skuteczności w tej podgrupie.

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Pooled oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo leczenia empagliflozyną u chorych z HF (bez względu na LVEF – łączna populacja badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved) w podziale na kategorie ryzyka progresji choroby nerek wg KDIGO. Część wyników skuteczności podano również w podziale na populacje badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (LVEF $>40\%$), ale nie podano żadnych wyników dla podgrupy pacjentów z LVEF $>50\%$.

Nieodpowiedni rodzaj badania – niesystematyczne opracowanie wtórne

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Preserved, w której zaprezentowano wyniki przeprowadzonej post-hoc analizy efektywności klinicznej empagliflozyny w zależności od wyjściowej intensywności stosowania leków moczopędnych oraz zmiany w dawkowaniu diuretyków w wyniku leczenia empagliflozyną. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów z LVEF $>50\%$.

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie przeprowadzone na modelach zwierzęcych

Nieodpowiednia populacja – badanie obserwacyjne, przeprowadzone w populacji hospitalizowanych chorych z rozpoznaniem HF, niezależnie od wartości LVEF; nie wyodrębniono wyników dla podgrupy chorych z LVEF $>50\%$ (nie podano również ich liczby); wiadomo natomiast, że pacjenci z LVEF $>40\%$ stanowili tylko 19% populacji badania.

Brak wyników – publikacja przedstawia założenia protokołu badania RCT, prowadzonego w populacji pacjentów z HfPEF (zdefiniowanej jako chorzy z LVEF $>40\%$), którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane

Nieodpowiednia interwencja – badanie obserwacyjne oceniające całą klasę leków, inhibitorów SGLT2; nie wyodrębniono wyników leczenia empagliflozyną

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

fraction. *ESC Heart Fail* 2023; 10(3):2010-2018.

DOI:10.1002/ehf2.14347

Coats AJS, Butler J, Tsutsui H, Doehner W, Filippatos G, Ferreira JP, Böhm M, Chopra VK, Verma S, Nordaby M, Iwata T, Nitta D, Ponikowski P, Zannad F, Packer M, Anker SD. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction according to frailty status in EMPEROR-Preserved. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2024; 15(1):412-424. DOI:10.1002/jcsm.13393

Empagliflozin benefits in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Nat Med* 2022; 28(12):2480-2481.

DOI:10.1038/s41591-022-02050-4

Fauchier L, Lamblin N, Tardu J, Bellier L, Groyer H, Ittah D, Chollet J, Linden S, Levy P. Public Health Impact and Cost-Effectiveness of Empagliflozin (JARDIANCE®) in the Treatment of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in France, Based on the EMPEROR-Preserved Clinical Trial. *Pharmacoecon Open* 2024; 8(1):19-30. DOI:10.1007/s41669-023-00432-z

Ferreira JP, Packer M, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Januzzi JL, Sattar N, Maldonado SG, Panova-Noeva M, Sumin M, Masson S, Anker SD, Zannad F. Growth differentiation factor-15 and the effect of empagliflozin in heart failure: Findings from the EMPEROR program. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(1):155-164. DOI:10.1002/ejhf.3078

Ferreira JP, Packer M, Sattar N, Butler J, González Maldonado S, Panova-Noeva M, Sumin M, Masson S, Pocock SJ, Anker SD, Zannad F, Januzzi JL. Insulin-like growth factor binding protein-7 concentrations in chronic heart failure: Results from the EMPEROR programme. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(4):806-816.

DOI:10.1002/ejhf.3227

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Preserved, w której zaprezentowano wyniki przeprowadzonej post-hoc analizy efektywności klinicznej empagliflozyny w zależności od wyjściowej wielkości indeksu kruchości (ang. frailty index) oraz zmiany tego indeksu w wyniku leczenia empagliflozyną. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiedni rodzaj badania – skrótkowe omówienie wyników jednej z analiz przeprowadzonych w badaniu EMPEROR-Preserved, przedstawionych w innej, oryginalnej publikacji włączonej do przeglądu własnego (Anker 2022a); praca nie zawiera nowych ani dodatkowych wyników.

Nieodpowiedni rodzaj badania – analiza efektywności kosztów oparta na opublikowanych wynikach badania EMPEROR-Preserved; publikacja nie zawiera żadnych nowych ani dodatkowych danych z tego badania.

Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki analizy związku pomiędzy czynnikiem wzrostu i różnicowania GDF-15 a skutecznością empagliflozyny, przeprowadzonej w podgrupie (N = 1124) pacjentów z badań EMPEROR-Preserved i EMPEROR-Reduced, którzy udzielili zgody na pobranie i przechowywanie materiału biologicznego (biobankowanie) i u których dokonano z powodzeniem oznaczeń wykorzystanych w tej analizie; analizowana populacja chorych z niewydolnością serca obejmowała zarówno pacjentów ze zmniejszoną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, nie wyodrębniono żadnych wyników dla chorych z HFpEF.

Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki analizy związku pomiędzy stężeniem białka 7 wiążącego insulino-podobny czynnik wzrostu (IGFBP-7) a skutecznością empagliflozyny, przeprowadzonej w podgrupie (N = 1125) pacjentów z badań EMPEROR-Preserved i EMPEROR-Reduced, którzy udzielili zgody na pobranie i przechowywanie materiału biologicznego (biobankowanie) i u których dokonano z powodzeniem oznaczeń wykorzystanych w tej analizie. Wyniki analizy przedstawiono dla również podgrupy pacjentów z badania EMPEROR-Preserved. Z całkowitej populacji badania EMPEROR-Preserved (pacjenci z wyjściową LVEF >40%, N = 5988) do opisywanej analizy włączono 531 pacjentów (podzielonych na podgrupy wyróżnionych według tercylu wyjściowego stężenia IGFBP-7). Dla podgrupy z badania EMPEROR-Preserved dostępne były wyniki oceny punktów końcowych: HHF lub zgon CV; pierwsze wystąpienie HHF; zgon CV; całkowita liczba HHF; trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ lub schyłkowa niewydolność nerek. Wyniki dla punktów końcowych o tożsamych lub zbliżonych definicjach, uzyskanych w populacji ITT badania EMPEROR-Preserved lub całej włączonej do tego badania podgrupie chorych z LVEF >50% są dostępne w innych publikacjach, które zostały włączone do przeglądu.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Ferreira JP, Packer M, Sattar N, Butler J, Pocock SJ, Anker SD, Maldonado SG, Panova-Noeva M, Sumin M, Masson S, Zannad F, Januzzi JL. Carbohydrate antigen 125 concentrations across the ejection fraction spectrum in chronic heart failure: The EMPEROR programme. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(4):788-802. DOI:10.1002/ejhf.3166

Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Pocock S, Iwata T, Sumin M, Zeller C, Januzzi JL, Anker SD, Packer M. Recency of Heart Failure Hospitalization, Outcomes, and the Effect of Empagliflozin: An EMPEROR-Pooled Analysis. *JACC Heart Fail* 2023; 11(6):702-712. DOI:10.1016/j.jchf.2023.01.018

Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Brueckmann M, Steubl D, Schueler E, Anker SD, Packer M. Association of Empagliflozin Treatment With Albuminuria Levels in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of EMPEROR-Pooled. *JAMA Cardiol* 2022; 7(11):1148-1159. DOI:10.1001/jamacardio.2022.2924

Filippatos G, Farmakis D, Butler J, Zannad F, Ferreira JP, Ofstad AP, Iwata T, Brueckmann M, Pocock SJ, Packer M, Anker SD. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction with and without atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(7):970-977. DOI:10.1002/ejhf.2861

Fu EL, Paterno E, Everett BM, Vaduganathan M, Solomon SD, Levin R, Schneeweiss S, Desai RJ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors vs. sitagliptin in heart failure and type 2 diabetes: an observational cohort study. *Eur Heart J* 2023; 44(24):2216-2230. DOI:10.1093/eurheartj/ehad273

Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki analizy związku pomiędzy stężeniem antygenu Ca-125 a skutecznością empagliflozyny, przeprowadzonej w podgrupie (N = 1111) pacjentów z badań EMPEROR-Preserved i EMPEROR-Reduced, którzy udzielili zgody na pobranie i przechowywanie materiału biologicznego (biobankowanie) i u których dokonano z powodzeniem oznaczeń wykorzystanych w tej analizie. Wyniki analizy przedstawiono również dla podgrupy pacjentów z badania EMPEROR-Preserved. Z całkowitej populacji badania EMPEROR-Preserved (pacjenci z wyjściową LVEF >40%, N = 5988) do opisywanej analizy włączono 530 pacjentów (podzielonych na podgrupy wyróżnionych według tercylu wyjściowego stężenia Ca-125). Dla podgrupy z badania EMPEROR-Preserved dostępne były wyniki oceny punktów końcowych: zgon CV lub HHF; pierwsza HHF; zgon CV; całkowita liczba HHF; trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ lub schyłkowa niewydolność nerek; pierwsza intensyfikacja leczenia diuretykami; zmiana wartości eGFR (slope). Wyniki dla punktów końcowych o tożsamych lub zbliżonych definicjach, uzyskanych w populacji ITT badania EMPEROR-Preserved lub całej włączonej do tego badania podgrupie chorych z LVEF >50% są dostępne w innych publikacjach, które zostały włączone do przeglądu.

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Pooled oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo leczenia empagliflozyną u chorych z HF (bez względu na LVEF – łączna populacja badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved) w podziale na podgrupy wyodrębnione względem czasu, jaki upłynął od ostatniej hospitalizacji z powodu HF. Wyniki podano również w podziale na populację badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (LVEF >40%), ale nie podano żadnych wyników dla podgrupy pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Pooled oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo leczenia empagliflozyną u chorych z HF (bez względu na LVEF – łączna populacja badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved) w podziale na podgrupy wyodrębnione względem wyjściowej albuminurii, jak również wpływ leczenia empagliflozyną na albuminurię. Niektóre wyniki podano również w podziale na populację badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (LVEF >40%), ale nie podano żadnych wyników dla podgrupy pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Preserved prezentująca wyniki analizy efektywności klinicznej empagliflozyny w zależności od wyjściowego występowania migotania lub trzepotania przedsionków. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiednia interwencja – publikacja prezentuje wyniki badania obserwacyjnego, przeprowadzonego w celu oceny efektywności praktycznej inhibitorów SGLT2i (a także poszczególnych leków, w tym empagliflozyny) w populacji pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą typu 2. Wyodrębniono subpopulację chorych z „przewidywaną HFpEF”, zdefiniowaną jako chorych z EF $\geq 45\%$ według predykcji modelu matematycznego (na podstawie dostępnych danych z bazy

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Fudim M, Van Spall HGC. In HFpEF, the benefit of empagliflozin on a composite of CV death or HF hospitalization at 26 mo did not vary by diabetes status. *Ann Intern Med* 2022; 175(10):JC111. DOI:10.7326/J22-0075

Gad MM, Mahfouz RA, Gouda M, Nabil B. Impact of SGLT2 Inhibitors on Six-Minutes Walking Test and Its Relation to Diastolic Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Insight from Coronary Flow Reserve. *J Cardiovasc Dis Res* 2022; 13(8):1410-1420. DOI:10.31838/jc9r.2022.13.08.179

Guan XQ, Wang CH, Cheng P, Fu LY, Wu QJ, Cheng G, Guan L, Sun ZJ. Effects of Empagliflozin on Gut Microbiota in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: The Design of a Pragmatic Randomized, Open-Label Controlled Trial (EMPAGUM). *Drug Des Devel Ther* 2023; 17:1495-1502. DOI:10.2147/DDDT.S404479

Hao Z, Li Y, Zhang Y. Randomized, Double-Blind, Pilot Study Comparison of 10 mg and 25 mg of Empagliflozin in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Can J Cardiol* 2023; 39(5):660-661. DOI:10.1016/j.cjca.2023.01.019

Hundertmark MJ, Adler A, Antoniadou C, Coleman R, Griffin JL, Holman RR, Lamal H, Lee J, Massey D, Miller JJJ, Milton JE, Monga S, Mózes FE, Nazeer A, Raman B, Rider O, Rodgers CT, Valkovič L, Wicks E, Mahmod M, Neubauer S. Assessment of Cardiac Energy Metabolism, Function, and Physiology in Patients With Heart Failure Taking Empagliflozin: The Randomized, Controlled EMPA-VISION Trial. *Circulation* 2023; 147(22):1654-1669. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062021

Hundertmark MJ, Agbaje OF, Coleman R, George JT, Grempler R, Holman RR, Lamal H, Lee J, Milton JE, Niessen HG, Rider O, Rodgers CT, Valkovič L, Wicks E, Mahmod M, Neubauer S. Design and rationale of the EMPA-VISION trial: investigating the metabolic effects of empagliflozin in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8(4):2580-2590. DOI:10.1002/ehf2.13406

Hwang I-C, Cho G-Y, Yoon YE, Park JJ, Park J-B, Lee S-P, Kim H-K, Kim Y-J, Sohn D-W. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1). DOI:10.1186/s12933-020-01042-3

Januzzi JL Jr, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Sattar N, Verma S, Vedin O, Iwata T, Brueckmann M, Packer M, Anker SD. Prognostic Implications of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in

Medicare, które nie obejmowały kodów swoistych dla wielkości LVEF), a wyniki w tej podgrupie przedstawiono wyłącznie dla całej klasy SGLT2i, bez wyodrębnienia wyników dla empagliflozyny w populacji z HFpEF. Ponadto nie wyodrębniono podgrupy z LVEF $\geq 50\%$.

Nieodpowiedni rodzaj badania – niesystematyczne opracowanie wtórne

Nieodpowiednia populacja – badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z HFpEF zdefiniowanej jako LVEF $\geq 45\%$; nie wyodrębniono wyników dla podgrupy z LVEF $\geq 50\%$.

Brak wyników – publikacja przedstawia założenia protokołu badania RCT, prowadzonego w populacji pacjentów z HFpEF (zdefiniowanej jako chorzy z LVEF $>40\%$), którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Zakończenie rekrutacji pacjentów zostało zaplanowane na październik 2024.

Nieodpowiedni komparator – badanie kliniczne, przeprowadzone w populacji pacjentów z HFpEF (zdefiniowanej jako LVEF $\geq 50\%$), w którym empagliflozynę 10 mg porównano z empagliflozyną 25 mg

Nieodpowiedni I-rzędowy punkt końcowy – publikacja prezentuje wyniki badania RCT EMPA-VISION, w którym dokonano oceny wpływu empagliflozyny na fizjologię i metabolizm energetyczny serca u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (HFrEF i HFpEF – pacjenci rekrutowani do odrębnych kohort); pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wskaźnika metabolicznego serca PCr/ATP w spoczynku, ocenianego w badaniu spektroskopii rezonansu magnetycznego P-MRS po 12 tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowej.

Nieodpowiedni I-rzędowy punkt końcowy – publikacja prezentuje główne założenia protokołu badania RCT EMPA-VISION, w którym dokonano oceny wpływu empagliflozyny na fizjologię i metabolizm energetyczny serca u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (HFrEF i HFpEF – pacjenci rekrutowani do odrębnych kohort); pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wskaźnika metabolicznego serca PCr/ATP w spoczynku, ocenianego w badaniu spektroskopii rezonansu magnetycznego P-MRS po 12 tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowej.

Nieodpowiednia interwencja – kohortowe badanie retrospektywne, którego celem była ocena zmian funkcji serca w populacji chorych z cukrzycą w zależności od obecności niewydolności serca, typu niewydolności serca i stosowania inhibitorów SGLT2; nie przedstawiono wyodrębnionych wyników dla pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową stosujących empagliflozynę.

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Preserved prezentująca wyniki analizy efektywności klinicznej empagliflozyny w zależności od wyjściowego

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

EMPEROR-Preserved. *JACC Heart Fail* 2022; 10(7):512-524. DOI:10.1016/j.jchf.2022.05.004

Kim ES, Park SK, Youn JC, Lee HS, Lee HY, Cho HJ, Choi JO, Jeon ES, Lee SE, Kim MS, Kim JJ, Hwang KK, Cho MC, Chae SC, Kang SM, Park JJ, Choi DJ, Yoo BS, Cho JY, Kim KH, Oh BH, Greenberg B, Baek SH. Real-World Eligibility and Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin for Heart Failure in Korea. *J Korean Med Sci* 2024; 39(1):e8. DOI:10.3346/jkms.2024.39.e8

Kim SJ, Kim BJ, Im SI, Kim HS, Heo JH. Effects of Empagliflozin on Diuretics Reduction in Outpatient Heart Failure Patients. *Int J Heart Fail* 2022; 4(4):183-192. DOI:10.36628/ijhf.2022.0009

Krittayaphong R, Permsuwan U. Cost-Utility Analysis of Combination Empagliflozin and Standard Treatment Versus Standard Treatment Alone in Thai Heart Failure Patients with Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022; 22(5):577-590. DOI:10.1007/s40256-022-00542-9

Li W, Katamreddy A, Kataria R, Myerson ML, Taub CC. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Use is Associated with a Reduced Risk of Heart Failure Hospitalization in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Study on a Diverse Urban Population. *Drugs – Real World Outcomes* 2022; 9(1):53-62. DOI:10.1007/s40801-021-00277-0

Major K, Sawościan M, Budnik M, Gąsior M, Gierlotka M, Grabowski M, Kasprzak JD, Krakowiak B, Krzesiński P, Nessler J, Niedziela J, Pawlak A, Tomaszuk-Kazberuk A, Wita K, Lelonek M. Baseline characteristics of Polish patients with heart failure with ejection fraction >40%: Results of HF-POL, the first study of the Heart Failure Association. *Kardiologia Pol* 2024; 82(4):427-430. DOI:10.33963/v.phj.99195

Mone P, Lombardi A, Gambardella J, Pansini A, Macina G, Morgante M, Frullone S, Santulli G. Empagliflozin Improves Cognitive Impairment in Frail Older Adults With Type 2 Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care* 2022; 45(5):1247-1251. DOI:10.2337/dc21-2434

Mone P, Lombardi A, Kansakar U, Varzideh F, Jankauskas SS, Pansini A, Marzocco S, De Gennaro S, Famiglietti M, Macina G, Frullone S, Santulli G. Empagliflozin Improves the MicroRNA Signature of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 2023; 384(1):116-122. DOI:10.1124/jpet.121.001251

Pocock SJ, Ferreira JP, Packer M, Zannad F, Filippatos G, Kondo T, McMurray JVV, Solomon SD, Januzzi JL, Iwata T, Salsali A, Butler J, Anker SD. Biomarker-driven prognostic models in chronic heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(10):1869-1878. DOI:10.1002/ehf.2607

stężenia biomarkerów NT-proBNP i hscTnT. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena odsetka pacjentów z HF kwalifikujących się do leczenia empagliflozyną w rzeczywistej praktyce Korei Południowej oraz analiza efektywności kosztów oparta na opublikowanych wynikach badań EMPEROR-Preserved i EMPEROR-Reduced; publikacja nie zawiera żadnych nowych ani dodatkowych danych klinicznych spoza wymienionych badań.

Nieodpowiedni I-rzędowy punkt końcowy – publikacja prezentująca wyniki badania obserwacyjnego, oceniającego wpływ empagliflozyny w dawce 10 mg na dawkę diuretyków stosowaną przez chorych na przewlekłą niewydolność serca (analizowano odrębnie pacjentów z HFpEF, LVEF ≥50% oraz HF z EF <50%), pierwszym punktem końcowym była ocena zmiany stosowanej dawki diuretyków

Nieodpowiedni rodzaj badania – analiza efektywności kosztów oparta na opublikowanych wynikach badań EMPEROR-Preserved i EMPEROR-Reduced; publikacja nie zawiera żadnych nowych ani dodatkowych danych klinicznych spoza wymienionych badań.

Nieodpowiednia interwencja – publikacja z badania obserwacyjnego, oceniającego praktyczną skuteczność całej klasy SGLT2i u chorych z cukrzycą typu 2 i HFpEF (zdefiniowaną jako LVEF ≥50%); nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

Brak wyników – publikacja przedstawia założenia protokołu badania obserwacyjnego, prowadzonego w populacji pacjentów z HFpEF (zdefiniowanej jako chorzy z LVEF >40%), którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

Nieodpowiednia interwencja – publikacja z badania obserwacyjnego, w którym oceniono wpływ leczenia empagliflozyną na funkcjonowanie poznawcze i fizyczne pacjentów w podeszłym wieku, z rozpoznaniem cukrzycy i HFpEF; nie wyodrębniono jednak wyników dla chorych leczonych w dawce 10 mg (przy czym pacjenci z cukrzycą mogą być leczeni także dawką 25 mg).

Nieodpowiednia populacja – badanie obserwacyjne, do którego włączano pacjentów z rozpoznaniem HFpEF; nie podano jednak, jaką minimalną wartość LVEF przyjmowano jako kryterium rozpoznania HFpEF.

Nieodpowiednia interwencja – publikacja prezentująca modele prognostyczne opracowane na podstawie danych z badania EMPEROR-Preserved; praca nie miała na celu oceny efektywności leczenia empagliflozyną – randomizacja do grupy empagliflozyny była tylko jednym z potencjalnych, analizowanych predyktorów analizowanych zdarzeń

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Rasheed SH, Bharathi N, Marla R, Bhowmik A, Divya A, Sreeja CH, Avinash M, Mustak AZ, Mustak S, Pamu S. THE EFFECT OF SGLT2 INHIBITORS IN HEART FAILURE PATIENTS. *Afr J Biol Sci* 2024; 6(10):4884-4894. DOI:10.33472/AFJBS.6.10.2024.4884-4894

Riaz M, Guo J, Smith SM, Dietrich EA, Winchester DE, Park H. Comparative Genitourinary Safety of In-class Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors among Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Cohort Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2024; 24(3):455-464. DOI:10.1007/s40256-024-00648-2

Riaz M, Smith SM, Dietrich EA, Winchester DE, Guo J, Park H. Comparative effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacotherapy* 2023; 43(10):1024-1031. DOI:10.1002/phar.2853

Rocha BML, Gomes RV, Cunha GJL, Mendes G, Morais R, Campos L, Araújo I, Fonseca C. Empagliflozin Targeting the Real-World Heart Failure Population. *J Card Fail* 2019; 25(3):218-219. DOI:10.1016/j.cardfail.2019.02.002

Sattar N, Butler J, Lee MMY, Harrington J, Sharma A, Zannad F, Filippatos G, Verma S, Januzzi JL, Ferreira JP, Pocock SJ, Pfarr E, Ofstad AP, Brueckmann M, Packer M, Anker SD. Body mass index and cardiorenal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial: Principal findings and meta-analysis with the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(4):900-909. DOI:10.1002/ehj.3221

Savarese G, Uijl A, Lund LH, Anker SD, Asselbergs F, Fitchett D, Inzucchi SE, Koudstaal S, Ofstad AP, Schrage B, Vedin O, Wannan C, Zannad F, Zwiener I, Butler J. Empagliflozin in Heart Failure With Predicted Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Data From the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Card Fail* 2021; 27(8):888-895. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.05.012

klinicznych, podobnie jako LVEF, wobec czego wyniki nie były prezentowane w podziale na grupy leczone empagliflozyną i placebo.

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania obserwacyjnego, oceniającego wyniki leczenia inhibitorami SGLT2 pacjentów z HF, do badania włączano chorych z HF, zarówno z obniżoną, jak i z zachowaną frakcją wyrzutową (jako definicję HFpEF przyjęto EF>40%); jednak wyniki leczenia inhibitorami SGLT2 podano jedynie dla łącznej kohorty chorych z HF, bez wyodrębnienia podgrupy z LVEF >50%, dodatkowo oceniano całą klasę inhibitorów SGLT2 i nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny

Nieodpowiednia populacja – badanie obserwacyjne, do którego włączano pacjentów z rozpoznaniem HFpEF; nie wiadomo jednak, jaką minimalną wartość LVEF przyjmowano jako kryterium rozpoznania HFpEF (pacjenci byli identyfikowani na podstawie kodów ICD-10 i ICD-9 w bazie danych ubezpieczyciela, informacja dotycząca LVEF nie była dostępna dla autorów badania). Ponadto nie są znane dawki EMPA, a część pacjentów miała współistniejącą cukrzycę typu 2, więc mogła stosować EMPA w dawce 25 mg.

Nieodpowiednia populacja – badanie obserwacyjne, do którego włączano pacjentów z rozpoznaniem HFpEF; nie wiadomo jednak, jaką minimalną wartość LVEF przyjmowano jako kryterium rozpoznania HFpEF (pacjenci byli identyfikowani na podstawie kodów ICD-10 i ICD-9 w bazie danych ubezpieczyciela, informacja dotycząca LVEF nie była dostępna dla autorów badania). Ponadto nie są znane dawki EMPA, a znaczna (>90%) część pacjentów miała współistniejącą cukrzycę typu 2, więc mogła stosować EMPA w dawce 25 mg.

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

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Preserved prezentująca wyniki analizy efektywności klinicznej empagliflozyny w zależności od wyjściowego BMI. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – publikacja zawierająca wyniki analizy badania EMPA-REG OUTCOME, do którego kwalifikowano pacjentów ze względu na obecność cukrzycy typu 2 i wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe; rozpoznanie niewydolności serca nie było wymagane, nie gromadzono również danych dotyczących LVEF. W opisywanej publikacji przedstawiono wyniki analizy, w której dokonano predykcji typu HF u pacjentów z HF włączonych do badania na podstawie innych charakterystyk pacjentów, przy użyciu modelu matematycznego.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Sharma A, Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Pfarr E, Petrini M, Kraus BJ, Wanner C, Packer M, Butler J, Anker SD. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: Insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(8):1337-1348. DOI:10.1002/ehf.2857

Slomski A. Empagliflozin Improves Quality of Life in HFpEF. *JAMA* 2022; 327(16):1539. DOI:10.1001/jama.2022.4950

Tabella E, Correale M, Alcidì G, Pugliese R, Ioannoni S, Romano M, Palmieri G, Di Biase M, Brunetti ND, Iacoviello M. Introduction of SGLT2 Inhibitors and Variations in Other Disease-Modifying Drugs in Heart Failure Patients: A Single-Centre Real-World Experience. *Clin Pract* 2023; 13(5):1015-1024. DOI:10.3390/clinpract13050090

Talha KM, Green J, Filippatos G, Pocock S, Zannad F, Brueckmann M, Schueler E, Ofstad AP, Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Rosenstock J, Packer M. Impact of empagliflozin on insulin needs in patients with heart failure and diabetes: An EMPEROR-Pooled analysis. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(7):2578-2587. DOI:10.1111/dom.15572

Verma S, Dhingra NK, Bonaca MP, Butler J, Anker SD, Ferreira JP, Filippatos G, Januzzi JL, Lam CSP, Sattar N, Iwata T, Nordaby M, Brueckmann M, Pocock SJ, Packer M. Presence of Peripheral Artery Disease Is Associated with Increased Risk of Heart Failure Events: Insights from EMPEROR-Pooled. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2023; 43(7):1334-1337. DOI:10.1161/ATVBAHA.123.319156

Verma S, Dhingra NK, Butler J, Anker SD, Pedro Ferreira J, Filippatos G, Januzzi JL, Lam CSP, Sattar N, Pfarr E, Nordaby M, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Empagliflozin in Black Versus White Patients with Heart Failure: Analysis of EMPEROR-Pooled. *Circulation* 2023; 147(1):101-104. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062644

Zahid S, Khan SU. Time-Varying Cardiovascular Effects of Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2023; 201:390-391. DOI:10.1016/j.amjcard.2023.06.057

Zannad F, Ferreira JP, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on circulating proteomics in heart failure: mechanistic insights into the EMPEROR programme. *Eur Heart J*. 2022;43(48):4991-5002. Doi:10.1093/eurheartj/ehac495

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Preserved prezentująca wyniki analizy efektywności klinicznej empagliflozyny w zależności od wyjściowej czynności nerek (podgrupy wg wyjściowej obecności przewlekłej choroby nerek i wartości eGFR). Nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiedni rodzaj badania – notatka prasowa

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania obserwacyjnego, oceniającego wyniki leczenia poszczególnymi inhibitorami SGLT2 pacjentów z HF, z uwzględnieniem typów HF; jednak wyniki leczenia poszczególnymi lekami, w tym empagliflozyną podano dla łącznej kohorty chorych z LVEF >40% (z rozpoznaniem HFmrEF, HFpEF lub HfimpEF), bez wyodrębnienia podgrupy z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Pooled, przeprowadzonego w łącznej populacji chorych z HF, włączonych do badania EMPEROR-Reduced lub EMPEROR-Preserved – analiza wpływu leczenia ampagliflozyną na zapotrzebowanie na insulinę, przeprowadzona w subpopulacji chorych ze współistniejącą cukrzycą; nie wyodrębniono wyników dla podgrupy pacjentów z badania EMPEROR-Preserved (z LVEF >40%), ani poszukiwanej podgrupy z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Pooled, przeprowadzonego w łącznej populacji chorych z HF, włączonych do badania EMPEROR-Reduced lub EMPEROR-Preserved – analiza skuteczności leczenia ampagliflozyną w subpopulacjach z vs. Bez wyjściowego rozpoznania choroby tętnic obwodowych; nie wyodrębniono wyników dla podgrupy pacjentów z badania EMPEROR-Preserved (z LVEF >40%), ani poszukiwanej podgrupy z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – publikacja z badania EMPEROR-Pooled, przeprowadzonego w łącznej populacji chorych z HF, włączonych do badania EMPEROR-Reduced lub EMPEROR-Preserved – analiza skuteczności leczenia ampagliflozyną w subpopulacjach czarnej vs białej rasy; nie wyodrębniono wyników dla podgrupy pacjentów z badania EMPEROR-Preserved (z LVEF >40%), ani poszukiwanej podgrupy z LVEF >50%.

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie wtórne, nieoparte na przeglądzie systematycznym (meta-analiza badań EMPEROR-Preserved i DELIVER), niezawierające nowych, pierwotnych wyników badania EMPEROR-Preserved

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja prezentuje wyniki analizy wpływu empagliflozyny na stężenia krążących białek wewnątrzkomórkowych, przeprowadzonej w podgrupie (N = 1134) pacjentów z badań EMPEROR-Preserved i EMPEROR-Reduced; praca nie zawiera żadnych pierwotnych wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa empagliflozyny.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

13.4 Opracowania wtórne włączone do raportu

- Banerjee 2023** Banerjee M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J* 2023; 75(2):122-127. DOI:10.1016/j.ihj.2023.03.003
- Cheema 2023** Cheema HA, Shafiee A, Athar MMT, Rafiei MA, Mehmannaavaz A, Jafarabady K, Shahid A, Ahmad A, Ijaz SH, Dani SS, Minhas AMK, Nashwan AJ, Fudim M, Fonarow GC. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10:1273781. DOI:10.3389/fcvm.2023.1273781
- Cheng 2023** Cheng JWM, Colucci V, Kalus JS, Spinler SA. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Among Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Ann Pharmacother* 2023; 57(11):1291-1301. DOI:10.1177/10600280231154021
- Fukuta 2022** Fukuta H, Hagiwara H, Kamiya T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *IJC Heart Vascul* 2022; 42. DOI:10.1016/j.ijcha.2022.101103
- Ismayl 2023** Ismayl M, Abbasi MA, Al-Abcha A, El-Am E, Lundgren S, Goldsweig AM, Anavekar NS. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48(5). DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.101597
- Lan 2024** Lan X, Zhu H, Cao Y, Hu Y, Fan X, Zhang K, Wu M. Effects of different sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11:1379765. DOI:10.3389/fcvm.2024.1379765
- Lou 2022** Lou Y, Yang Q, Zhang W, Yu Y, Huang J. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rev Cardiovasc Med* 2022; 23(11). DOI:10.31083/j.rcm2311374
- Starr 2024** Starr JA, Pinner NA. The Impact of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Ann Pharmacother* 2024; 58(5):506-513. DOI:10.1177/10600280231189508
- Treewaree 2023** Treewaree S, Kulthamrongsri N, Owattanapanich W, Krittayaphong R. Is it time for class I recommendation for sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction?: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10. DOI:10.3389/fcvm.2023.1046194
- Vaduganathan 2022** Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five 206kryning206d controlled trials. *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):757-767.
- Wang 2022** Wang Y, Gao T, Meng C, Li S, Bi L, Geng Y, Zhang P. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2022; 27(1). DOI:10.1186/s40001-022-00945-z

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

13.5 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Abdelmasih R, Abdelmaseih R, Thakker R, Faluk M, Ali A, Alsaman MM, Hasan SM. Update on the Cardiovascular Benefits of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors: Mechanism of Action, Available Agents and Comprehensive Review of Literature. *Cardiol Res* 2021; 12(4):210-218. DOI:10.14740/cr1268
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące korzyści sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).
- Adamou A, Chlorogiannis DD, Kyriakoulis IG, Stamatiou I, Koukousaki D, Kardoutsos I, Sagris D, Doehner W, Ntaios G. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure patients across the range of body mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Emerg Med* 2024; 19(2):565-573. DOI:10.1007/s11739-024-03532-8
- Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność SGLT2i w populacji z HF, niezależnie od LVEF, w podgrupach wg BMI. Nie wyróżniono wyników dla grupy pacjentów z LVEF >50%.
- Aguiar-Neves I, Santos-Ferreira D, Fontes-Carvalho R. SGLT2 Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction — The New Frontier. *Rev Cardiovasc Med* 2023; 24(1). DOI:10.31083/j.rcm2401001
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące wyniki badań oceniających efektywność kliniczną inhibitorów SGLT2 u chorych z HFpEF; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).
- 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. DOI:10.1016/j.cjca.2022.05.011
- Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność SGLT2i i innych grup leków stosowanych w leczeniu HF w populacji z HF, niezależnie od LVEF oraz w podziale na chorych z LVEF ≤ i >40%. Nie wyróżniono wyników dla grupy pacjentów z LVEF >50%.
- Borovac JA, Kurir TT, Mustapic I, Kumric M, Bozic J, Glavas D, D'Amario D. SGLT2 inhibitors and the risk of urinary tract infections in patients with heart failure: A pooled analysis examining safety endpoints. *Kardiol Pol* 2022; 80(2):202-204. DOI:10.33963/KP.a2021.0172
- Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający ryzyko wystąpienia zakażeń układu moczowego u chorych z HF leczonych inhibitorami SGLT2. Włączono tylko jedno badanie oceniające empagliflozynę u chorych z HFpEF, którą zdefiniowano jako LVEF >40% (EMPEROR-Preserved). Nie przedstawiono wyników oceny empagliflozyny w podgrupie z LVEF >50%.
- Cardoso R, Graffunder FP, Ternes CMP, Fernandes A, Rocha AV, Fernandes G, Bhatt DL. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine* 2021; 36. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.100933
- Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na śmiertelność całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych, występowanie hospitalizacji z powodu niewydolności serca, amputacji, złamań, zmian masy ciała oraz pilnych wizyt związanych z niewydolnością serca; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; w dyskusji wspomniano jedynie o będącej ówczesnie w toku próbie EMPEROR-Preserved uwzględnionej w niniejszym raporcie.
- Carluccio E, Biagioli P, Reboldi G, Mengoni A, Lauciello R, Zuchi C, D'Addario S, Bardelli G, Ambrosio G. Left ventricular remodeling response to SGLT2 inhibitors in heart failure: an updated meta-analysis of randomized controlled studies. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1). DOI:10.1186/s12933-023-01970-w
- Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ leczenia SGLT2i na przebudowę lewej komory oraz inne surogatowe punkty końcowe w populacji pacjentów z HF; do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego empagliflozynę w populacji z HFpEF, w tym z HFpEF zdefiniowaną poprzez LVEF >50%.

Chen H-B, Yang Y-L, Meng R-S, Liu X-W. Indirect comparison of SGLT2 inhibitors in patients with established heart failure: evidence based on Bayesian methods. *ESC Heart Fail* 2023; 10(2):1231-1241. DOI:10.1002/ehf2.14297

Chen K, Nie Z, Shi R, Yu D, Wang Q, Shao F, Wu G, Wu Z, Chen T, Li C. Time to Benefit of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Among Patients With Heart Failure. *JAMA Netw Open* 2023; 6(8):E2330754. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.30754

Dahal R, Nickel N, Mukherjee D, Alkhateeb H. Current Updates in the Pharmacotherapy of Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2022; 22(2):87-95. DOI:10.2174/1871529X22666220630164630

De Lorenzi AB, Kaplinsky E, Zambrano MR, Chaume LT, Rosas JM. Emerging concepts in heart failure management and treatment: focus on SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *Drugs Context* 2023; 12. DOI:10.7573/dic.2022-7-1

Ehsan P, Aburumman RN, Muthanna SI, Menon SR, Vithani V, Sutariya B, Montenegro DM, Chukwu M, Penumetcha SS. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors/Gliflozins: A New Miracle Therapy for Heart Failure Patients Irrespective of Diabetes Status?. *Cureus* 2022; 14(11):e31777. DOI:10.7759/cureus.31777

Empagliflozin (JARDIANCE®) in chronic heart failure. *Prescribe Int* 2023; 32(246):62-63

Eraikhuemen N, Leung S, Warren SB, Lazaridis D, Smith CH, Kearson ML, Marcellus V. Effects of the Sodium-Glucose Co-transporter Inhibitors on Cardiovascular Death and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2023; 23(2):113-126. DOI:10.1007/s40256-022-00561-6

Giannopoulos G, Kousta M, Anagnostopoulos I, Karageorgiou S, Myrovali E, Deftereos G, Fragakis N, Siasos G, Vassilikos VP. Advances in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Management – The role of Sacubitril-Valsartan, Pirfenidone, Spironolactone and Empagliflozin: Is Success a Series of Small Victories?. *Curr Pharm Des* 2023. DOI:10.2174/1381612829666230202141437

Green JB, McCullough PA. Roles for SGLT2 Inhibitors in Cardiorenal Disease. *Cardiorenal Med* 2022; 12(3):81-93. DOI:10.1159/000524906

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność poszczególnych SGLT2i w leczeniu HF, w populacji z HF, niezależnie od LVEF oraz w podziale na chorych z HFrEF i HFmrEF/HFpEF. Nie wyróżniono wyników dla grupy pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający czas do wystąpienia korzyści klinicznej z leczenia SGLT2i w populacji z HF, niezależnie od LVEF. Nie wyróżniono wyników dla grupy pacjentów z LVEF >50%.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące badania nad farmakoterapiami stosowanymi u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak pytania klinicznego, strategii wyszukiwania, kryteriów selekcji, jak i syntezy wyników omówionych badań).

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne na temat patofizjologii HFpEF oraz efektów stosowania leków z grupy SGLT2i u chorych z HFpEF; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak pytania klinicznego, strategii wyszukiwania, kryteriów selekcji, jak i syntezy wyników omówionych badań).

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny bez metaanalizy, w którym podsumowano badania oceniające efektywność kliniczną inhibitorów SGLT2 u chorych z przewlekłą lub ostrą HF. Nie wyróżniono wyników dla grupy pacjentów z LVEF >50%.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – krótkie opracowanie poglądowe na temat efektywności klinicznej empagliflozyny u chorych z HF.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający efektywność kliniczną SGLT2i w populacji z HF, niezależnie od LVEF. Nie wyróżniono wyników dla grupy pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – narracyjny przegląd dotyczący stosowania ARNi, spironolaktonu, pirfenidonu i empagliflozyny w HFpEF; nie wyróżniono wyników dla poszukiwanej populacji z LVEF >50%.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – publikacje były wyszukiwane jedynie w bazie PubMed, ponadto badania włączano wybiórczo, uwzględniając jedynie duże próby kliniczne – wyniki podsumowano w sposób opisowy, przedstawiając skrótkowo podsumowanie każdego z odnalezionych badań z osobna

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Guo Z, Wang L, Yu J, Wang Y, Yang Z, Zhou C. The role of SGLT-2 inhibitors on health-related quality of life, exercise capacity, and volume depletion in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharm* 2023; 45(3):547-555. DOI:10.1007/s11096-022-01504-6
- Hasan MT, Awad AK, Shih M, Attia AN, Aboeldahab H, Bendary M, Bendary A. Meta-Analysis on the Safety and Efficacy of Sodium Glucose Cotransporters 2 Inhibitors in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *Am J Cardiol* 2023; 187:93-99. DOI:10.1016/j.amjcard.2022.10.027
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW, Beckman JA, O’Gara PT, Al-Khatib SM, Armbruster AL, Birtcher KK, Cigarroa JE, de las Fuentes L, Dixon DL, Fleisher LA, Gentile F, Goldberger ZD, Gorenek B, Haynes N, Hlatky MA, Joglar JA, Jones WS, Marine JE, Mark DB, Mukherjee D, Palaniappan LP, Piano MR, Rab T, Spatz ES, Tamis-Holland JE, Wijeyesundera DN, Woo YJ. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail* 2022; 28(5):e1-e167. DOI:10.1016/j.cardfail.2022.02.010
- Jaiswal A, Jaiswal V, Ang SP, Hanif M, Vadhera A, Agrawal V, Kumar T, Nair AM, Borra V, Garimella V, Ishak A, Wajid Z, Song D, Attia AM, Huang H, Aguilera Alvarez VH, Shrestha AB, Biswas M. SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of 209kryning209d controlled trials. *Medicine* 2023; 102(39):E34693. DOI:10.1097/MD.00000000000034693
- Ji P-J, Zhang Z-Y, Yan Q, Cao H-L, Zhao Y-J, Yang B, Li J. The cardiovascular effects of SGLT2 inhibitors, RAS inhibitors, and ARN inhibitors in heart failure. *ESC Heart Fail* 2023; 10(2):1314-1325. DOI:10.1002/ehf2.14298
- Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, Suzuki T, Yoneoka D, Nishikawa Y, Tam WW, Morze J, Rynkiewicz A, Xin Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021 (10). DOI:10.1002/14651858.CD013650.pub2
- Khater J, Malakouti S, Khoury AE, Cortese B. Performance of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Med* 2024; 25(4):247-258. DOI:10.2459/JCM.0000000000001598
- Kittipibul V, Cox ZL, Chesdachai S, Fuzat M, Lindenfeld J, Mentz RJ. Genitourinary Tract Infections in Patients Taking SGLT2 Inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83(16):1568-1578. DOI:10.1016/j.jacc.2024.01.040
- Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający efektywność kliniczną SGLT2i w populacji z HF, niezależnie od LVEF. Nie wyróżniono wyników dla grupy pacjentów z LVEF >50%.
- Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający efektywność kliniczną SGLT2i w populacji z HF, niezależnie od LVEF, a w zależności od obecności lub braku obecności cukrzycy. Nie wyróżniono wyników dla grupy pacjentów z LVEF >50%.
- Nieodpowiednia populacja – wytyczne praktyki klinicznej oparte na przeglądzie systematycznym. W tekście wytycznych wspomniano o wynikach oceny empagliflozyny w populacji z LVEF >50%, ale nie podano żadnych danych liczbowych.
- Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający efektywność kliniczną SGLT2i w populacji z HFpEF, niezależnie od kryterium minimalnej wartości LVEF przyjmowanej przez autorów badań. Nie wyróżniono wyników oceny empagliflozyny w grupie pacjentów z LVEF >50%.
- Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający względną efektywność różnych grup leków stosowanych w HF, w tym SGLT2i. Nie wyróżniono wyników oceny empagliflozyny w grupie pacjentów z LVEF >50%.
- Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena stosowania inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4, agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT2 w populacji osób z chorobami sercowo-naczyniowymi; przeanalizowano dane dla całej populacji pacjentów z niewydolnością serca nie wyróżniając podgrupy z zachowaną frakcją wyrzutową; wspomniano o będącym ówczesnie w toku badaniu EMPEROR-Preserved, które zostało włączone do przeglądu własnego.
- Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny bez metaanalizy poświęcony mechanizmowi działania i efektywności klinicznej inhibitorów SGLT2i w chorobie sercowo-naczyniowej, niezawierający wyników oceny empagliflozyny w grupie pacjentów z LVEF >50%.
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne, dotyczące stosunku korzyści do ryzyka stosowania SGLT2i, w kontekście ryzyka zakażeń dóg moczowo-płciowych; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących

Kommu S. The Role of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure Outcomes in Nondiabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2024; 83(2):158-166. DOI:10.1097/FJC.0000000000001511

Li R, Dai G, Guan H, Gao W, Ren L, Wang X, Qu H. Scientific evidence of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for heart failure with preserved ejection fraction: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10. DOI:10.3389/fcvm.2023.1143658

Liang B, Li R, Zhang P, Gu N. Empagliflozin for Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Evidence in Comparison with Other Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors and Potential Mechanism. *J Cardiovasc Transl Res* 2023; 16(2):327-340. DOI:10.1007/s12265-022-10302-4

Liao J, Ebrahimi R, Ling Z, Meyer C, Martinek M, Sommer P, Futyma P, Di Vece D, Schratte A, Acou W-J, Zhu L, Kiuchi MG, Liu S, Yin Y, Pürerfellner H, Templin C, Chen S. Effect of SGLT-2 inhibitors on arrhythmia events: insight from an updated secondary analysis of > 80,000 patients (the SGLT2i—Arrhythmias and Sudden Cardiac Death). *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23(1). DOI:10.1186/s12933-024-02137-x

Lin Y, Cai Z, Yuan J, Liu H, Pang X, Chen Q, Tang X, Geng Q, Dong S. Effect of pharmacological treatment on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1). DOI:10.1186/s12933-022-01679-2

Lu Y, Li F, Fan Y, Yang Y, Chen M, Xi J. Effect of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2021; 87:20-28. DOI:10.1016/j.ejim.2021.03.020

March KL, Lukas JG, Berei TJ, Shah SP, Cave BE. SGLT-2 Inhibitor Use in Heart Failure: A Review for Nurses. *Crit Care Nurs Q* 2022; 45(2):189-198. DOI:10.1097/CNQ.0000000000000401

Marrs JC, Anderson SL, Gabriel C. Role of Aldosterone Receptor Antagonists in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Ther* 2018; 10. DOI:10.1177/1179559X18771356

na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający efektywność kliniczną SGLT2i w populacji z HF bez cukrzycy. Wyodrębniono podgrupę z HFpEF połączoną z HFmrEF i nie wyróżniono wyników oceny empagliflozyny w grupie pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny przeglądów systematycznych, oceniający dowody naukowe efektywności klinicznej inhibitorów SGLT2 u pacjentów z HFpEF, z rekalkulacją wyników. Nie wyróżniono wyników oceny empagliflozyny w grupie pacjentów z LVEF >50%.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące wyniki badań oceniających efektywność kliniczną i potencjalny mechanizm działania empagliflozyny oraz innych inhibitorów SGLT2 u chorych z HF i współistniejącą cukrzycą typu 2; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ SGLT2i na zdarzenia artmii i nagłe zgony sercowe. Nie wyróżniono wyników oceny empagliflozyny w grupie pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący efektywność kliniczną różnych grup leków, w tym SGLT2i, u pacjentów z rozpoznaniem HFpEF (według zróżnicowanych definicji, przyjętych przez autorów badań pierwotnych). Nie wyróżniono wyników oceny empagliflozyny w grupie pacjentów z LVEF >50%. W tabeli 1 w publikacji błędnie podano, że do badania EMPEROR-Preserved włączono pacjentów z LVEF ≥50%, niemniej podane dane dotyczą populacji ITT tego badania, czyli pacjentów z LVEF >40%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe w populacji chorych z niewydolnością serca; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; w dyskusji wspomniano jedynie o będącej ówczesnie w toku próbie EMPEROR-Preserved uwzględnionej w analizie własnej.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny bez metaanalizy, w którym podsumowano dostępne piśmiennictwo na temat stosowania inhibitorów SGLT2 u chorych z niewydolnością serca. Nie podano żadnych wyników stosowania empagliflozyny u pacjentów z LVEF >50%.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące głównie zastosowanie antagonistów receptora aldosteronowego w leczeniu chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową,

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Morillas H, Galcera E, Alania E, Seller J, Larumbe A, Nunez J, Valle A. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Acute Heart Failure: A Review of the Available Evidence and Practical Guidance on Clinical Use. *Rev Cardiovasc Med* 2022; 23(4). DOI:10.31083/j.rcm2304139

Norre T, Grimm D, Simonsen U. Sacubitril/valsartan, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and vericiguat for congestive heart failure therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2022; 130(4):425-438. DOI:10.1111/bcpt.13714

Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, Langslet G, Johansen OE. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus-a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev* 2018; 23(3):303-323. DOI:10.1007/s10741-018-9685-0

Oh J, Lee SH, Lee CJ, Kang SM. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors: a New Path for Heart Failure Treatment. *Korean Circ J* 2021; 51(5):399-408. DOI:10.4070/kcj.2021.0070

Olagunju A, Yamani N, Kenny D, Mookadam M, Mookadam F, Unzek S. Potential for sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in the management of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *World J Cardiol* 2022; 14(11):599-616. DOI:10.4330/wjc.v14.i11.599

Ouyang X, Wang J, Chen Q, Peng L, Li S, Tang X. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor may not prevent atrial fibrillation in patients with heart failure: a systematic review. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1). DOI:10.1186/s12933-023-01860-1

Palaguachi GI, Frishman W. A Review of the Role of Type 2 Diabetes Mellitus and Sodium-Glucose Cotransporter-1 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiol Rev* 2022; 30(5):274-278. DOI:10.1097/CRD.0000000000000399

Patoulas D, Michailidis T, Dimosiari A, Kassimis G, Fragakis N. Meta-analysis addressing the impact of sodium-glucose Co-transporter-2 inhibitors on the risk for atrial fibrillation among individuals with heart failure with preserved ejection fraction.

przedstawiono dodatkowo trwające badania dotyczące ARNi oraz inhibitorów SGLT2; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące zastosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu ostrej niewydolności serca; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny bez metaanalizy, w którym opisano skuteczność i mechanizmy działania leków stosowanych w leczeniu HF, w tym inhibitorów SGLT2. Nie podano żadnych danych dotyczących wyników stosowania empagliflozyny u pacjentów z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny, w ramach którego podsumowano patofizjologię i interwencje terapeutyczne mające na celu zmniejszenie obciążenia niewydolnością serca pacjentów z/bez cukrzycy typu 2; nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny stosowanej w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; wspomniano jedynie o będącej ówczynie w toku próbie EMPEROR-Preserved (włączanej do przeglądu własnego).

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące dane kliniczne dotyczące zastosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z niewydolnością serca; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, do którego włączano badania oceniające potencjał inhibitorów SGLT2 w odniesieniu do zmiany komponentów zespołu metabolicznego, w zróżnicowanych populacjach pacjentów. Nie podano żadnych wyników stosowania empagliflozyny u pacjentów z HP i LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność inhibitorów SGLT2 w zapobieganiu zdarzeniom migotania przedsionków u chorych z HF. Wyróżniono podgrupę pacjentów z HFpEF, którą zdefiniowano jako LVEF >40%. Nie przedstawiono wyników oceny empagliflozyny w podgrupie z LVEF >50%.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne, w którym przedyskutowano rolę inhibitorów SGLT2 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca, ale autorzy nie przedstawili informacji odnośnie procesu wyszukiwania badań pierwotnych, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność inhibitorów SGLT2 w zapobieganiu zdarzeniom migotania przedsionków u chorych z HFpEF (zgodnie z definicjami HFpEF przyjętymi w

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Internat J Cardiol Cardiovasc Risk Prev 2022; 15. DOI:10.1016/j.ijcrp.2022.200161
- Rao S. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Clinical Practice for Heart Failure Prevention and Treatment: Beyond Type 2 Diabetes. A Narrative Review. Adv Ther 2022; 39(2):845-861. DOI:10.1007/s12325-021-01989-z
- Rasalam R, Atherton JJ, Deed G, Molloy-Bland M, Cohen N, Sindone A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor effects on heart failure hospitalization and cardiac function: systematic review. ESC Heart Fail 2021; 8(5):4093-4118. DOI:10.1002/ehf2.13483
- Rosul MM, Bletskan MM, Ivano NV, Korabelschiyko MO, Rudakova SO. CLINICAL EFFECTIVENESS OF EMPAGLIFLOZIN IN PATIENTS WITH HEART FAILURE. Wiad Lek 2023; 76(3):645-650. DOI:10.36740/Wlek202303130
- Savarese G, Butler J, Lund LH, Bhatt DL, Anker SD. Cardiovascular effects of non-insulin glucose-lowering agents: a comprehensive review of trial evidence and potential cardioprotective mechanisms. Cardiovasc Res 2022; 118(10):2231-2252. DOI:10.1093/cvr/cvab271
- Scheen AJ. Counteracting heart failure with diabetes drugs: a review into the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2022; 18(6):381-393. DOI:10.1080/17425255.2022.2105693
- Schoenborn EM, Skersick PT, Thrasher CM, Page RL. Expanded use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Evidence beyond heart failure with reduced ejection fraction. Pharmacotherapy 2023; 43(9):950-962. DOI:10.1002/phar.2839
- Shah SJ. Innovative Clinical Trial Designs for Precision Medicine in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Cardiovasc Transl Res 2017; 10(3):322-336. DOI:10.1007/s12265-017-9759-8
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne, którego celem było opisanie zastosowania inhibitorów SGLT2 w zapobieganiu i leczeniu niewydolności serca; przegląd określono jako niesystematyczny (podano słowa kluczowe, nie przedstawiono zastosowanych kwerend, liczb trafień).
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – przegląd systematyczny, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na występowanie hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz na funkcję serca; przeanalizowano dane dla całej populacji pacjentów z niewydolnością serca nie wyróżniając podgrupy z zachowaną frakcją wyrzutową lub LVEF >50%; wspomniano o będących ówczynie w toku próbach EMPEROR-Preserved oraz EMPERIAL-Preserved.
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące wyniki badań, w których oceniono efektywność kliniczną empagliflozyny u chorych z HF; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące wpływ 212kryning212d212owych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy na wyniki sercowo-naczyniowe; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne podsumowujące informacje dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki leków przeciwcukrzycowych (w tym inhibitorów SGLT2i) w leczeniu niewydolności serca; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące badania kliniczne oceniające wyniki stosowania SGLT2i u chorych ze zróznicowanymi chorobami sercowo-naczyniowymi. W tym HFpEF; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące innowacyjne schematy badań możliwe do wdrożenia w ramach prób klinicznych w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Shah YR, Turgeon RD. Impact of SGLT2 Inhibitors on Quality of Life in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open* 2024; 6(4):639-648. DOI:10.1016/j.cjco.2023.12.002

Sharma A, Ezekowitz JA. Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition in the Treatment of Adults With Heart Failure. *Can J Diabetes* 2020; 44(1):103-110. DOI:10.1016/j.cjcd.2019.08.012

Singh A, Agarwal A, Wafford QE, Shah SJ, Huffman M, Khan S. Efficacy and safety of diuretics in heart failure with preserved ejection fraction: A scoping review. *Heart* 2022; 108(8):593-605. DOI:10.1136/heartjnl-2021-319643

Singh AK, Singh R, Misra A. Do SGLT-2 inhibitors exhibit similar cardiovascular benefit in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction?. SGLT-2抑制剂在射血分数降低或保持不变的心力衰竭患者中是否显示出类似的心血管益处? 2021; 13(7):596-600. DOI:10.1111/1753-0407.13182

Singh AK, Singh R. Cardiovascular Outcomes with SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021; 15(1):351-359. DOI:10.1016/j.dsx.2021.01.006

Singh AK, Singh R. Heart failure hospitalization with SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and observational studies. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12(4):299-308. DOI:10.1080/17512433.2019.1588110

Su S, Ji X, Li T, Teng Y, Wang B, Han X, Zhao M. The changes of cardiac energy metabolism with sodium-glucose transporter 2

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniono wpływ leczenia inhibitorami SGLT2 na jakość życia pacjentów z HF, z uwzględnieniem podgrup badań wyodrębnionych względem kryterium włączenia dotyczącego LVEF. W przeglądzie zaplanowano analizę w podgrupie badań, do których włączano pacjentów z HFpEF, zdefiniowaną jako LVEF $\geq 50\%$, jednak nie znaleziono żadnego badania spełniającego to kryterium, wobec czego przegląd nie zawiera żadnych danych dotyczących efektywności empagliflozyny u chorych z LVEF $>50\%$.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące zastosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu dorosłych chorych z niewydolnością serca; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny typu „scoping review”, w którym przedstawiono dostępne oraz jeszcze nieopublikowane badania oceniające efektywność kliniczną leków moczopędnych, w tym inhibitorów SGLT2, w leczeniu HFpEF; przegląd nie zawiera żadnych danych dotyczących efektywności empagliflozyny u chorych z LVEF $>50\%$ (wszystkie włączone badania przeprowadzono w szerszej populacji pacjentów z HFpEF, zdefiniowanej jako LVEF $>40\%$, lub HF i nie podano wyników w poszukiwanej podgrupie).

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe w populacji pacjentów z niewydolnością serca w zależności od wartości frakcji wyrzutowej; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; w dyskusji wspomniano jedynie o będącej ówczynie w toku próbie EMPEROR-Preserved.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe w populacji chorych z niewydolnością serca z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; w dyskusji wspomniano jedynie o będącej ówczynie w toku próbie EMPEROR-Preserved.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na wyniki hospitalizacji z powodu niewydolności serca; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; wspomniano jedynie o będącej ówczynie w toku próbie EMPEROR-Preserved.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny bez metaanalizy, w którym oceniono poddano wpływ inhibitorów SGLT2 na metabolizm energetyczny serca. Do przeglądu

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

inhibitor therapy. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10. DOI:10.3389/fcvm.2023.1291450

Täger T, Frankenstein L, Atar D, Agewall S, Frey N, Grundtvig M, Clark AL, Cleland JGF, Fröhlich H. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2022; 111(4):428-439. DOI:10.1007/s00392-021-01913-z

Tanashat M, Manasrah A, Abouzid M. Effects of dapagliflozin and empagliflozin on 6-min walk distance in heart failure with preserved and reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials involving 2624 patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2024; 80(7):951-963. DOI:10.1007/s00228-024-03660-2

Tao S-B, Lu X, Ye Z-W, Tong N-W. Update on evidence-based clinical application of sodium-glucose cotransporter inhibitors: Insight to uncommon cardiovascular disease scenarios in diabetes. *World J Diabetes* 2024; 15(7):1461-1476. DOI:10.4239/wjd.v15.i7.1461

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 214kryning214d placebo-controlled trials. *BMJ Open* 2022; 12(10). DOI:10.1136/bmjopen-2021-060655

Usman MS, Siddiqi TJ, Anker SD, Bakris GL, Bhatt DL, Filippatos G, Fonarow GC, Greene SJ, Januzzi JL, Khan MS, Kosiborod MN, McGuire DK, Piña IL, Rosenstock J, Vaduganathan M, Verma S, Zieroth S, Butler J. Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Various Patient Populations. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(25):2377-2387. DOI:10.1016/j.jacc.2023.04.034

Vaduganathan M, Claggett BL, Inciardi RM, Fonarow GC, McMurray JJV, Solomon SD. Estimating the Benefits of Combination Medical Therapy in Heart Failure with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2022; 145(23):1741-1743. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058929

włączono badania kliniczne oraz badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych. Wśród badań klinicznych uwzględniono dwie prace przeprowadzone w populacji chorych z HF, mieszanej pod względem typu LVEF (RCT EMPA-VISION oraz dodatkową analizę przeprowadzoną w populacji programu klinicznego EMPEROR). Nie wyróżniono wyników dla chorych z LVEF >50%.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena wpływu selektywności oddziaływania na receptory przez inhibitory SGLT2 na korzyści wynikające z ich stosowania w populacji chorych z niewydolnością serca; przeanalizowano dane dla całej populacji pacjentów z niewydolnością serca nie wyróżniając podgrupy z zachowaną frakcją wyrzutową; do analizy włączono badanie EMPERIAL-Preserved, a w dyskusji wspomniano o będącej ówczasie w toku próbie EMPEROR-Preserved.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający efektywność kliniczną inhibitorów SGLT2 w populacji chorych z HF. Włączono jedno badanie oceniające empagliflozynę u chorych z HFpEF, którą zdefiniowano jako LVEF >40% (EMPERIAL-Preserved). Nie przedstawiono wyników oceny empagliflozyny w podgrupie z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny, w którym podsumowano wyniki badań oceniających skuteczność inhibitorów SGLT2 w leczeniu pacjentów z cukrzycą i wybranymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, włączono i opisano jedno badanie oceniające empagliflozynę u chorych z HFpEF, którą zdefiniowano jako LVEF >40% (EMPEROR-Preserved). Nie przedstawiono wyników oceny empagliflozyny w podgrupie z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający efektywność kliniczną inhibitorów SGLT2 u chorych bez cukrzycy. Włączono tylko jedno badanie oceniające empagliflozynę u chorych z HFpEF, którą zdefiniowano jako LVEF >40% (EMPEROR-Preserved). Nie przedstawiono wyników oceny empagliflozyny w podgrupie z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający efektywność kliniczną inhibitorów SGLT2 w zróżnicowanych populacjach pacjentów (cukrzyca typu 2, HF, przewlekła choroba nerek i ich kombinacje). Włączono tylko jedno badanie oceniające empagliflozynę u chorych z HFpEF, którą zdefiniowano jako LVEF >40% (EMPEROR-Preserved). Nie przedstawiono wyników oceny empagliflozyny w podgrupie z LVEF >50%.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne, którego celem była ocena korzyści wynikających ze stosowania terapii skojarzonej antagonistami receptora mineralokortykosteroidowego, sakubitrylem z walsartanem oraz inhibitorami SGLT2 w populacji chorych z niewydolnością serca z umiarkowanie zmniejszoną i z zachowaną frakcją wyrzutową; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Varadhan A, Stephan K, Gupta R, Vyas AV, Ranchal P, Aronow WS, Hawwa N, Lanier GM. Growing role of SGLT2i in heart failure: evidence from clinical trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022; 15(2):147-159. DOI:10.1080/17512433.2022.2051480

Yang D, Zhang Y, Yan J, Liu M, An F. SGLT-2 inhibitors on prognosis and health-related quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9. DOI:10.3389/fcvm.2022.942125

Younes AM, Salem M, Maraey A, Nomigolzar S, Sewell K, Khalil M, Elzanaty A, Saeyeldin A, Dar M. Safety outcomes of SGLT2i in the heart failure trials: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Cardiol* 2022; 366:51-56. DOI:10.1016/j.ijcard.2022.06.059

Zhao L, Guo W, Huang W, Wang L, Huang S. Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 187. DOI:10.1016/j.diabres.2022.109871

Zheng C, Lin M, Chen Y, Xu H, Yan L, Dai H. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on cardiovascular, renal, and safety outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1). DOI:10.1186/s12933-021-01272-z

Ziser KED, Livori AC, Morton JI, Prosser A, Ilomäki J, Wood SJ. Acute kidney injury, renal impairment and renal failure associated with sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in at-risk groups: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2024; 90(7):1541-1558. DOI:10.1111/bcp.16088

danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Nieodpowiednia populacja – przegląd RCTs oceniających SGLT2i u chorych z HF z i bez cukrzycy typu 2. Nie wyróżniono wyników oceny empagliflozyny u chorych z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający efektywność kliniczną inhibitorów SGLT2 w populacji chorych z HFpEF (niezależnie od definicji). Włączono dwa badania oceniające empagliflozyny u chorych z HFpEF, którą zdefiniowano jako LVEF >40% (EMPEROR-Preserved, EMPERIAL-Preserved). Nie przedstawiono wyników oceny empagliflozyny w podgrupie z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający efektywność kliniczną inhibitorów SGLT2 w populacji chorych z HF. Włączono tylko jedno badanie oceniające empagliflozyny u chorych z HFpEF, którą zdefiniowano jako LVEF >40% (EMPEROR-Preserved). Nie przedstawiono wyników oceny empagliflozyny w podgrupie z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający efektywność kliniczną inhibitorów SGLT2 w populacji chorych z HF. Włączono tylko jedno badanie oceniające empagliflozyny u chorych z HFpEF, którą zdefiniowano jako LVEF >40% (EMPEROR-Preserved). Nie przedstawiono wyników oceny empagliflozyny w podgrupie z LVEF >50%.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe i nerkowe oraz bezpieczeństwo w populacji pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z HFpEF; w dyskusji wspomniano jedynie o będącej ówczesnie w toku próbie EMPEROR-Preserved.

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny, oceniający wpływ poszczególnych inhibitorów SGLT2 na nerkowe punkty końcowe w wybranych populacjach wysokiego ryzyka: osób w wieku >65 lat, chorych z niewydolnością serca oraz pacjentów z pogorszeniem czynności nerek. W opracowaniu uwzględniano chorych z HF bez względu na wartość EF oraz nasilenie objawów choroby i nie przedstawiono wyników oceny empagliflozyny w podgrupie z LVEF >50%, ponadto w przypadku chorych z niewydolnością serca raportowano jedynie wyniki badania EMPAREG-OUT-COME i nie podano konkretnie wyników dla empagliflozyny 10 mg w docelowej populacji chorych

13.6 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono 26 lipca 2024 roku.

Tabela 68. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	empagliflozin[nm] OR empagliflozin[all]	3371
2	“heart failure”[all] OR heart failure[mh]	278073
3	preserved[tw] AND “ejection fraction”[tw]	13415
4	HFpEF[tw]	5908
5	#3 OR #4	13929
6	#1 AND #2 AND #5	234

Tabela 69. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(‘empagliflozin’/exp OR empagliflozin) AND [216kryni]/lim	10090
2	(‘heart failure’/exp OR ‘heart failure’) AND [216kryni]/lim	708422
3	preserved AND ‘ejection fraction’ AND [216kryni]/lim	31175
4	hfpef AND [216kryni]/lim	12112
5	#3 OR #4	32353
6	#1 AND #2 AND #5	866

Tabela 70. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh „empagliflozin”] OR empagliflozin	2053
2	“heart failure” OR [mh “heart failure”]	39246
3	preserved AND „ejection fraction”	2567
4	HFpEF	1347
5	#3 OR #4	2662
6	#1 AND #2 AND #5	159

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

13.7 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych przeglądu systematycznego

13.7.1 EMPEROR-Preserved

Tabela 71. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EMPEROR-Preserved.

Metodyka	
Rodzaj badania	wieloośrodkowe badanie III fazy, prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1) Klasyfikacja AOTMiT IIA
Liczba ośrodków	622 ośrodki w 23 krajach, w tym 35 w Polsce Sponsor Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Niemcy) i Eli Lilly and Company (Indianapolis, USA)
Okres obserwacji	mediana 26,2 mies. (IQR: 18,1; 33,1); data odcięcia danych: 26.04.2021.
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że uzyskanie mocy 90%, przy poziomie istotności statystycznej 0,05 w teście obustronnym i oczekiwanej różnicy ryzyka względnego o wielkości 20 p.p. (HR = 0,80) na korzyść empagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, będzie wymagało wystąpienia co najmniej 841 zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego. Przy dodatkowych założeniach dotyczących tempa występowania zdarzeń, czasu trwania rekrutacji i obserwacji oszacowano, że uzyskanie w planowanym okresie badania oczekiwanej liczby zdarzeń wymaga uwzględnienia około 5750 pacjentów (ok. 2875 osób na grupę). Liczba pacjentów ostatecznie zakwalifikowanych do badania i poddanych randomizacji (N = 5988), liczba odnotowanych zdarzeń (n = 926), jak i obserwowany efekt empagliflozyny w ocenie I-rzędowego punktu końcowego (HR = 0,79) były zgodne z opisanymi wyżej założeniami protokołu.
Analiza statystyczna	Trzy hipotezy typu <i>superiority</i> testowane hierarchicznie, w następującej kolejności: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (kwalifikowany) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (kwalifikowana) [I-rzędowy punkt końcowy] ▪ całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszych i kolejnych; kwalifikowanych) [pierwszy II-rzędowy punkt końcowy] ▪ średnioroczna zmiana wartości eGFR (wg wzoru CKD-EPI) względem wartości wyjściowej [drugi II-rzędowy punkt końcowy] Różnice między grupami dla pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano przy pomocy modelu regresji Coxa z uwzględnieniem wieku, płci, regionu geograficznego, wyjściowej obecności cukrzycy, wartości LVEF oraz eGFR. W wyniku uwzględnienia analizy śródterminowej poziom istotności w testowaniu hierarchicznym zmienił się na 0,0497, przy czym drugi drugorzędowy punkt końcowy testowano przy poziomie 0,001. W protokole badania zaplanowano analizy w podgrupach wyróżnionych według wyjściowej wartości LVEF.
Punkty końcowe	<u>Podkreśleniem</u> zaznaczono punkty końcowe dostępne w subpopulacji z LVEF >50% lub ≥50% (ekstrahowane do przeglądu własnego): Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kwalifikowanego (ang. adjudicated) zgonu z przyczyny CV lub kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF</u>

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: Anker 2019, Anker 2020, Anker 2021, Anker 2022a, Anker 2022b, Böhm 2023, Butler 2022a, Butler 2022b, Butler 2022c, Ferreira 2022a, Ferreira 2022b, Ferreira 2024, Filippatos 2022, Packer 2020, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Rastogi 2024, Siddiqi 2023; doniesienia konferencyjne: Yousef 2022)

Drugorzędowe punkty końcowe uwzględnione w hierarchii testowania statystycznego:

- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF
- Średnioroczna zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR) [ang. slope]

Inne predefiniowane punkty końcowe, nie uwzględnione w hierarchii testów statystycznych:

- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF [składowa I-rzędowego punktu końcowego]
- Czas do zgonu z przyczyny CV [składowa I-rzędowego punktu końcowego]
- Pogorszenie czynności nerek – złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako czas do pierwszego wystąpienia (1) przewlekłej dializoterapii; (2) przeszczepu nerki; (3) trwałego zmniejszenia eGFR, $\geq 40\%$; lub (4) trwałego spadku eGFR do wartości < 15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub do < 10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; dializoterapię uważano za „przewlekłą” przy częstotliwości dializ ≥ 2 tygodniowo przez ≥ 90 dni; szacowana redukcja w GFR była uznawana za trwałą na podstawie ≥ 2 kolejnych pomiarów przeprowadzonych w okresie obserwacji w laboratorium centralnym, w odstępie ≥ 30 dni
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę
- Czas do zgonu bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)
- Zmiana w kwestionariuszu KCCQ w wyniku klinicznym (KCCQ-CSS; objawy HF i ograniczenia funkcjonowania fizycznego) względem wartości wyjściowej w 52. Tygodniu
- Czas do wystąpienia cukrzycy (zdefiniowanej jako stężenie HbA1c $\geq 6,5\%$ lub zgodnie z diagnozą badacza) u pacjentów z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego (brak cukrzycy w wywiadzie, brak wcześniejszego wystąpienia stężenia HbA1c $\geq 6,5\%$ oraz stężenia HbA1c przed rozpoczęciem leczenia w badaniu $\geq 5,7\%$ i $< 6,5\%$)

Inne punkty końcowe raportowane w zidentyfikowanych publikacjach:

- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgodnie z kryteriami Hicksa
- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (undetermined death) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca
- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (undetermined death) lub pogorszenie niewydolności serca, które definiowano jako hospitalizację z powodu HF (kryteria Hicksa) lub pilna wizyta z powodu HF wymagające leczenia dożylnego
- Rozszerzony I-rzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas do intensyfikacji ambulatoryjnego leczenia diuretycznego, pilnej pomocy medycznej lub wizyty na SOR, które wymagają podania dożylnego leczenia diuretycznego, zgonu z przyczyny CV lub hospitalizacji z powodu HF
- Pogorszenie HF
- Zgon z przyczyny CV, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (undetermined death)
- Zgon z przyczyny CV (poszczególne rodzaje)
- Zgon z przyczyny innej niż CV (poszczególne rodzaje)
- Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja bez względu na przyczynę
- Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z przyczyny CV
- Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z powodu HF
- Czas do pierwszej hospitalizacji z przyczyny CV
- Czas do pierwszej hospitalizacji bez względu na przyczynę
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę
- Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnego leków moczopędnych
- Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych „+”
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyny CV

EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: Anker 2019, Anker 2020, Anker 2021, Anker 2022a, Anker 2022b, Böhm 2023, Butler 2022a, Butler 2022b, Butler 2022c, Ferreira 2022a, Ferreira 2022b, Ferreira 2024, Filippatos 2022, Packer 2020, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Rastogi 2024, Siddiqi 2023; doniesienia konferencyjne: Yousef 2022)

- Czas do pierwszej, zarejestrowanej przez badacza hospitalizacji z powodu HF
- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych „+” lub interwencji mechanicznej lub chirurgicznej
- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych „+” lub interwencji mechanicznej
- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej leczenia na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej
- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF, wymagających opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF
- Czas trwania hospitalizacji związanej z HF
- Czas do pierwszej wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Czas do pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Czas do zgonu CV, kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF
- Czas do pierwszej wizyty w ramach badania, w trakcie której zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt w ramach badania, w trakcie których zgłoszono okresową intensyfikację leczenia diuretykami
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 1-krotnie
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 2-krotnie
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 3-krotnie
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających wyłącznie podania leków moczopędnych p.o. lub i.v.
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających zastosowania leków rozszerzających naczynia krwionośne
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających podania wazopresorów i.v. lub leków o działaniu inotropowo „+”
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 1-krotnie
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 2-krotnie
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 3-krotnie
- Liczba pacjentów, u których zintensyfikowano leczenie diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Całkowita liczba wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Liczba pacjentów, u których ograniczono leczenie diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Całkowita liczba wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono ograniczenie leczenia diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Zmiana nasilenie objawów niewydolności serca w klasie NYHA
- Pogorszenie czynności nerek – złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 50\%$ lub do < 15 ml/min/1,73 m²

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: Anker 2019, Anker 2020, Anker 2021, Anker 2022a, Anker 2022b, Böhm 2023, Butler 2022a, Butler 2022b, Butler 2022c, Ferreira 2022a, Ferreira 2022b, Ferreira 2024, Filippatos 2022, Packer 2020, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Rastogi 2024, Siddiqi 2023; doniesienia konferencyjne: Yousef 2022)

u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub do < 10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m² albo z powodu schorzeń nerkowych

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

Inne surogatowe punkty końcowe raportowane w zidentyfikowanych publikacjach:

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

Bezpieczeństwo

Punkty końcowe dostępne wyłącznie w analizie podgrup wg LVEF (nieocenione w populacji ITT lub zbliżonej):

- Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne, lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej
- Rozkurczowe ciśnienie krwi, zmiana względem wartości wyjściowej

Interwencja i komparatory

Grupa badana (EMPA+SoC): empagliflozyna 10 mg (1 tabletka) doustnie raz dziennie w skojarzeniu z dotychczas stosowanym przez pacjenta leczeniem standardowym (*usual therapy, background therapy*), zgodnym z najnowszymi lokalnymi zaleceniami

Grupa kontrolna (placebo+SoC): placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletka) doustnie raz dziennie w skojarzeniu z dotychczas stosowanym przez pacjenta leczeniem standardowym (*usual therapy, background therapy*), zgodnym z najnowszymi lokalnymi zaleceniami

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

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek ≥ 18 lat (w Japonii ≥ 20 lat)
- Mężczyźni i kobiety; w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – gotowość i możliwość stosowania skutecznej antykoncepcji
- Przewlekła niewydolność serca (HF) zdiagnozowana ≥ 3 miesięcy przed wizytą skryningową, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny
- Przewlekła niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, zdefiniowana jako LVEF $> 40\%$, przy braku jakiegokolwiek wcześniejszego wyniku oceny LVEF $\leq 40\%$ w stanie stabilnym

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: Anker 2019, Anker 2020, Anker 2021, Anker 2022a, Anker 2022b, Böhm 2023, Butler 2022a, Butler 2022b, Butler 2022c, Ferreira 2022a, Ferreira 2022b, Ferreira 2024, Filippatos 2022, Packer 2020, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Rastogi 2024, Siddiqi 2023; doniesienia konferencyjne: Yousef 2022)

Kryteria wykluczenia

- Podwyższone stężenie NT-proBNP w ocenie centralnej: > 300 pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub > 900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków
 - Obecność ≥ 1 dowodu HF spośród poniższych:
 - choroba strukturalna serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost mięśnia lewej komory serca) udokumentowana w badaniu echokardiograficznym podczas wizyty lub w 6-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową
 - udokumentowana hospitalizacja z powodu HF w 12-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową
 - Stosowanie doustnych leków moczopędnych, jeżeli zostały pacjentowi zalecone zgodnie z miejscowymi wytycznymi i uznaniem badacza, w stabilnym schemacie dawkowania, utrzymanym przez ≥ 1 tydzień poprzedzający randomizację
 - BMI < 45 kg/m² podczas wizyty skryningowej
 - Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
-
- Choroby układu sercowo-naczyniowego lub ich leczenie, które mogą zwiększać nieprzewidywalność lub modyfikować przebieg kliniczny, niezależnie od przewlekłej niewydolności serca:
 - zawał serca, CABG lub inna duża operacja kardiochirurgiczna, udar mózgu lub TIA w ciągu 90 dni poprzedzających wizytę skryningową
 - stan po transplantacji serca lub obecność na liście oczekujących na transplantację serca; wszczepione LVAD
 - kardiomiopatia wskutek chorób naciekowych, spichrzeniowych, dystrofii mięśniowych, odwracalnych przyczyn, przerostowa lub znane zaciskające zapalenie osierdzia
 - poważna wada zastawkowa serca, która w okresie badania mogłaby wymagać leczenia operacyjnego
 - ostra, zdekompensowana niewydolność serca wymagająca dożylnego leczenia diuretykami, lekami inotropowymi, rozszerzającymi naczynia lub wszczepienia LVAD w okresie tygodnia poprzedzającego 221kryning oraz w okresie skryningu do momentu randomizacji
 - wszczepienie ICD w ciągu 3 miesięcy poprzedzających 221kryning
 - stosowanie CRT
 - Nielezione lub niewystarczająco kontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego, które mogłyby modyfikować przebieg przewlekłej niewydolności serca lub tolerancję leków stosowanych w badaniu:
 - migotanie lub trzepotanie przedsionków serca ze spoczynkową częstością rytmu serca > 110 uderzeń/min w EKG wykonanym podczas wizyty skryningowej
 - SBP ≥ 180 mmHg podczas wizyty w dniu randomizacji; pacjenci z SBP 151-179 mmHg mogli być włączani do badania pod warunkiem przyjmowania ≥ 3 leków hipotensyjnych
 - objawowe niedociśnienie tętnicze i/lub SBP < 100 mmHg podczas wizyty skryningowej lub w dniu randomizacji
 - Istotne medycznie choroby współistniejące, które mogłyby modyfikować przebieg kliniczny niezależnie od HF:
 - przewlekła choroba płuc wymagająca domowej tlenoterapii, doustnej terapii glikokortykosteroidami lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub inna istotna przewlekła choroba płuc lub pierwotne tętnicze nadciśnienie płucne
 - ostre lub przewlekłe choroby wątroby zdefiniowane jako stężenia ALT, AST lub ALP we krwi trzykrotnie przekraczające górną granicę normy podczas wizyty skryningowej
 - zaburzona czynność nerek zdefiniowana jako eGFR (obliczonego według wzoru CKD-EPI) < 20 ml/min/1,73 m² lub konieczność dializoterapii stwierdzona w czasie skryningu
 - stężenie hemoglobiny we krwi < 9 g/dl podczas wizyty skryningowej

EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: Anker 2019, Anker 2020, Anker 2021, Anker 2022a, Anker 2022b, Böhm 2023, Butler 2022a, Butler 2022b, Butler 2022c, Ferreira 2022a, Ferreira 2022b, Ferreira 2024, Filippatos 2022, Packer 2020, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Rastogi 2024, Siddiqi 2023; doniesienia konferencyjne: Yousef 2022)

- duży zabieg operacyjny w ciągu 90 dni poprzedzających 222kryning lub zaplanowany duży zabieg operacyjny w okresie 90 dni po wizycie skryningowej
- operacja lub choroba układu pokarmowego, które mogłyby zmodyfikować wchłanianie leku stosowanego w badaniu
- obecność lub podejrzenie nowotworu złośliwego lub nowotwór złośliwy w ciągu 2 lat poprzedzających 222kryning, z wyłączeniem właściwie leczonego raka podstawnomórkowego skóry, raka *in situ* szyjki macicy i raka prostaty niskiego ryzyka (stężenie PSA we krwi < 10 ng/ml przed leczeniem, ≤6 punktów w skali Gleasona i stopień zaawansowania T1c lub T2a)
- obecność jakiegokolwiek choroby innej niż HF z przewidywanym przeżyciem < 1 roku
- Stany, które mogą narażać bezpieczeństwo pacjentów podczas udziału w badaniu, ograniczać udział w badaniu lub zakłócać interpretację wyników:
 - stosowanie inhibitora SGLT2 lub terapii skojarzonej inhibitorami SGLT-1 i SGLT2 w ciągu 12 tygodni poprzedzających 222kryning lub randomizację (zaprzestanie stosowania wymienionych terapii w celu spełnienia kryteriów włączenia do badania nie było dozwolone)
 - znana alergia lub nadwrażliwość na jakikolwiek inhibitor SGLT2
 - przebyta kwasica ketonowa
 - konieczność lub wola stosowania leków zakazanych protokołem badania lub innych leków, które mogłyby narażać bezpieczeństwo pacjenta podczas udziału w badaniu
 - obecny udział lub upłynięcie < 30 dni od zakończenia udziału w innym badaniu eksperymentalnym urządzenia medycznego lub leku, stosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnej terapii innej, niż przewidzianej protokołem badania
 - przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków/leków lub jakikolwiek inny stan, który mógłby powodować niezdolność pacjenta do wypełniania wymogów badania lub ukończenia udziału w badaniu
 - ciąża, karmienie piersią lub planowane zajście w ciążę w czasie trwania badania
 - jakikolwiek inny stan kliniczny, który mógłby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w czasie trwania badania lub utrudniać przestrzeganie protokołu badania

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba kobiet (%)	Rasa biała, n (%)	Region – Europa, n (%)	Klasa II NYHA, n (%)	Średnia LVEF (SD)
Populacja ITT							
EMPA+SoC	2997	71,8 (9,3)	1338 (44,6%)	2286 (76,3%)	1346 (44,9%)	2432 (81,1%)	54,3 (8,8)
Placebo+SoC	2991	71,9 (9,6)	1338 (44,7%)	2256 (75,4%)	1343 (44,9%)	2451 (81,9%)	54,3 (8,8)
Subpopulacja z LVEF ≥50%							
EMPA+SoC	2002	72,7 (9,2)	1016 (50,7%)	1525 (76,2%)	890 (44,5%)	1624 (81,1%)	bd.
Placebo+SoC	2003	72,9 (9,2)	1003 (50,1%)	1516 (75,7%)	890 (44,4%)	1631 (81,4%)	bd.

Wyjściowe różnice między grupami Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w wyjściowej charakterystyce demograficznej i klinicznej pomiędzy grupami EMPA+SoC vs Placebo+SoC, zarówno w populacji ITT, jak i w subpopulacji z LVEF ≥50%.

Przeptyw chorych	Skryning, n	Randomizacja, n (%)	Dostępny wynik obserwacji przeżycia, n (%)	Pacjenci utraceni z obserwacji, n (%)	Przedwczesne przerwanie leczenia, n (%)
EMPA+SoC	11583	2997 (100%)	2980 (99,4%)	24 (0,8%)	696 (23,2%)
Placebo+SoC		2991 (100%)	2972 (99,4%)	15 (0,5%)	699 (23,4%)

Główne wyniki

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: Anker 2019, Anker 2020, Anker 2021, Anker 2022a, Anker 2022b, Böhm 2023, Butler 2022a, Butler 2022b, Butler 2022c, Ferreira 2022a, Ferreira 2022b, Ferreira 2024, Filippatos 2022, Packer 2020, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Rastogi 2024, Siddiqi 2023; doniesienia konferencyjne: Yousef 2022)

Skuteczność w populacji ITT: EMPA+SoC vs placebo+SoC (N = 2997 vs 2991):

- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, liczba pacjentów (%): 415 (13,8%) vs 511 (17,1%), 6,9 vs 8,7 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90), p < 0,001, NNT = 31 (95% CI: 20; 69)
- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, liczba pacjentów (%): 219 (7,3%) vs 244 (8,2%), 3,41 vs 3,81 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09), p = 0,295
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca – pierwsza, liczba pacjentów (%): 259 (8,6%) vs 352 (11,8%), 4,3 vs 6,0 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,83)
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca – pierwsza i kolejne, liczba hospitalizacji: 407 vs 541, HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,88), p = 0,0009
- Zgon bez względu na przyczynę, liczba pacjentów (%): 422 (14,1%) vs 427 (14,3%), 6,6 vs 6,7 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,15)

Skuteczność w subpopulacji z LVEF \geq 50%: EMPA+SoC vs placebo+SoC (N = 2002 vs 2003):

- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, liczba pacjentów (%): 270 (13,5%) vs 318 (15,9%), 6,7 vs 8,0 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,98), p < 0,002, NNT = bd.
- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, liczba pacjentów (%): 126 (6,3%) vs 144 (7,2%), 3,0 vs 3,4 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,89 (95% CI: 0,70; 1,13), p = 0,34
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca – pierwsza, liczba pacjentów (%): 182 (9,1%) vs 226 (11,3%), 4,5 vs 5,7 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,78 (95% CI: 0,64; 0,95)
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca – pierwsza i kolejne, liczba hospitalizacji: 285 vs 332, HR = 0,83 (95% CI: 0,66; 1,04), p = 0,11
- Zgon bez względu na przyczynę, liczba pacjentów (%): 259 (12,9%) vs 260 (13,0%), 6,1 vs 6,1 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 1,02 (95% CI: 0,86; 1,21), p = 0,84

Bezpieczeństwo w populacji ITT: EMPA+SoC vs placebo+SoC (2996 vs 2989)

- AEs ogółem: 2574 (85,9%) vs 2585 (86,5%)
- Ciężkie AEs: 1436 (47,9%) vs 1543 (51,6%), RR = 0,93 (95% CI: 0,88; 0,98), p = 0,0043, NNT = 28 (95% CI: 17; 87)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 571 (19,1%) vs 551 (18,4%)
- Hipotensja: 311 (10,4%) vs 257 (8,6%), RR = 1,21 (95% CI: 1,03; 1,41), p = 0,0189, NNH = 57 (95% CI: 31; 336)
- Objawowa hipotensja: 197 (6,6%) vs 156 (5,2%), RR = 1,26 (95% CI: 1,03; 1,54), p = 0,0263, NNH = 74 (95% CI: 40; 613)
- Ostra niewydolność nerek: 363 (12,1%) vs 384 (12,8%)
- Kwasica ketonowa: 4 (0,1%) vs 5 (0,2%)
- Uszkodzenie wątroby: 115 (3,8%) vs 155 (5,2%), RR = 0,74 (0,58; 0,94), p = 0,0124, NNT = 75 (95% CI: 42; 338)
- Epizod hipoglikemii: 73 (2,4%) vs 78 (2,6%)
- Epizod hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą: 63 (2,1%) vs 66 (2,2%)
- Epizod hipoglikemii u pacjentów bez cukrzycy: 10 (0,3%) vs 12 (0,4%)
- Zakażenie dróg moczowych: 297 (9,9%) vs 243 (8,1%), RR = 1,22 (95% CI: 1,04; 1,43), p = 0,0163, NNH = 57 (95% CI: 31; 301)
- Powikłane zakażenie dróg moczowych: 57 (1,9%) vs 45 (1,5%)
- Zakażenie narządów płciowych: 67 (2,2%) vs 22 (0,7%), RR = 3,04 (95% CI: 1,88; 4,90), p < 0,0001, NNH = 67 (95% CI: 48; 113)
- Powikłane zakażenie narządów płciowych: 8 (0,3%) vs 8 (0,3%)
- Złamanie kości: 134 (4,5%) vs 126 (4,2%)
- Zdarzenia prowadzące do amputacji kończyny dolnej: 16 (0,5%) vs 23 (0,8%)
- Hiperglikemia zgłaszana przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym wapń: 195 (6,5%) vs 235 (7,9%), RR = 0,83 (95% CI: 0,69; 0,99), p = 0,0433, NNT = 74 (95% CI: 38; 2310)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $>$ 50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: *Anker 2019, Anker 2020, Anker 2021, Anker 2022a, Anker 2022b, Böhm 2023, Butler 2022a, Butler 2022b, Butler 2022c, Ferreira 2022a, Ferreira 2022b, Ferreira 2024, Filippatos 2022, Packer 2020, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Rastogi 2024, Siddiqi 2023*; doniesienia konferencyjne: *Yousef 2022*)

Uwagi

- z wyjątkiem niektórych punktów końcowych o charakterze zmiennych ciągłych (średnioroczna zmiana wartości eGFR, zmiana ciśnienia tętniczego krwi), analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (mITT)
- populacja ITT badania *EMPEROR-Preserved* obejmowała pacjentów z LVEF >40%, jednak przeprowadzono także zaplanowane protokołem analizy w podgrupach według wyjściowej wartości LVEF; kompleksową, predefiniowaną analizę przeprowadzono dla subpopulacji chorych z LVEF ≥50%, a najważniejsze wyniki były dostępne również dla podgrupy z LVEF >50% (analiza *post-hoc*) – z uwagi na opisane różnice metodologiczne oraz niepokrywający się zakres dostępnych danych (wyniki dla subpopulacji z LVEF ≥50% zostały przedstawione w publikacjach źródłowych bardziej szczegółowo i były dostępne dla większej liczby punktów końcowych, ponadto dla podgrupy z LVEF >50% nie była dostępna charakterystyka wyjściowa) do analizy własnej ekstrahowano wyniki obu wymienionych subpopulacji
- nie zidentyfikowano wyników oceny bezpieczeństwa w subpopulacji chorych z LVEF >50% lub ≥50% (z wyjątkiem analizy wczesnej zmiany wartości eGFR w pierwszych 4 tygodniach leczenia)
- w celu zachowania przejrzystości w niniejszej tabeli zamieszczono jedynie najważniejsze wyniki badania, w populacji ITT i subpopulacji z LVEF ≥50% – pozostałe przedstawiono w rozdziale „EMPA+SoC vs placebo+SoC – badanie *EMPEROR-Preserved*”

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	24
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	24
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	24
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	25
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	38
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania empagliflozyny w terapii chorych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFpEF).....	39
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>EMPEROR-Preserved</i> , EMPA+SoC vs placebo+SoC.....	48
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> [†]	50
Tabela 9. Ocena jakości badania <i>EMPEROR-Preserved</i> w skali Jadad [†]	51
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> , EMPA+SoC vs placebo+SoC, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	52
Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>EMPEROR-Preserved</i> [†]	55
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną i grupę kontrolną: populacja ITT [†]	57
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną i grupę kontrolną: podgrupy według wyjściowej wartości LVEF (≥50% i 41-49%) [†]	61
Tabela 14. Przebieg badania i charakterystyka interwencji stosowanej w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i>	64
Tabela 15. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja ITT (<i>Anker 2021</i>).....	67
Tabela 16. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.....	69
Tabela 17. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF ≥50%.....	73
Tabela 18. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja ITT (<i>Anker 2021</i>).....	75
Tabela 19. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.....	75

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 20. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$	78
Tabela 21. Hospitalizacja z powodu HF (HHF), pierwsza; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja ITT (<i>Anker 2021, Packer 2021a</i>).	79
Tabela 22. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.....	79
Tabela 23. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$	83
Tabela 24. Hospitalizacja z powodu HF (HHF), pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja ITT (<i>Packer 2021a</i>).	85
Tabela 25. Hospitalizacja z powodu HF (HHF), pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	85
Tabela 26. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$	89
Tabela 27. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne, lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	91
Tabela 28. Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej, pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja ITT (<i>Packer 2021a</i>).	92
Tabela 29. Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej, pierwsza i kolejne; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.....	92
Tabela 30. Zgon, bez względu na przyczynę; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja ITT (<i>Anker 2021</i>).	94
Tabela 31. Zgony według przyczyn; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (<i>Anker 2021</i>).	94
Tabela 32. Zgon, bez względu na przyczynę; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	96
Tabela 33. Zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (poprawa); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja ITT (<i>Packer 2021a</i>).	97
Tabela 34. Zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (poprawa); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (<i>Packer 2021a, Anker 2022a</i>).	98
Tabela 35. Zwiększenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (pogorszenie); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (<i>Packer 2021a, Anker 2022a</i>).	100
Tabela 36. Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja ITT (<i>Anker 2021, Packer 2021c, Anker 2022b</i>).	102

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $> 50\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 37. Pogorszenie czynności nerek; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (<i>Packer 2021b, Packer 2021c</i>).....	103
Tabela 38. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. <i>slope</i>); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja „ <i>on-treatment</i> ” (<i>Anker 2021</i>).	105
Tabela 39. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. <i>slope</i>) [ml/min/1,73 m ² /rok]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	106
Tabela 40. Jakość życia i objawy choroby – średnia zmiana oceny KCCQ-CSS w okresie obserwacji wynoszącym 12, 32 i 52 tygodni [pkt]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja ITT i „ <i>on-treatment</i> ” (<i>Butler 2022a</i>).	108
Tabela 41. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	109
Tabela 42. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS [pkt], tydzień 52; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF ≥50%.	112
Tabela 43. Jakość życia i objawy choroby – średnia zmiana oceny KCCQ-TSS w okresie obserwacji wynoszącym 12, 32 i 52 tygodni [pkt]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja ITT (<i>Butler 2022a</i>).	113
Tabela 44. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-TSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	114
Tabela 45. Jakość życia i objawy choroby – średnia zmiana oceny KCCQ-OSS w okresie obserwacji wynoszącym 12, 32 i 52 tygodni [pkt]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja ITT (<i>Butler 2022a</i>).	116
Tabela 46. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-OSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	117
Tabela 47. Ciśnienie tętnicze krwi, zmiana względem wartości wyjściowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja z dostępnymi wynikami (<i>Anker 2021</i>).	119
Tabela 48. Ciśnienie tętnicze krwi – wartości końcowe i zmiana względem wartości wyjściowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (<i>Anker 2021, Böhm 2023</i>).	120
Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (<i>Anker 2021</i>).	123
Tabela 50. Ocena częstości występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (<i>Ferreira 2024</i>).	126
Tabela 51. Średnia zmiana wartości eGFR (CKD-EPI) w okresie obserwacji 4 tygodni; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – populacja „ <i>on-treatment</i> ” (<i>Rastogi 2024</i>).	127
Tabela 52. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m ² /rok]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (<i>Rastogi 2024</i>).	127

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 53. Działania niepożądane u pacjentów obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli (<i>ChPL Jardiance 2023</i>).	130
Tabela 54. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Jardiance.	137
Tabela 55. Badania w toku oceniające empagliflozynę w leczeniu pacjentów z HFpEF.	144
Tabela 56. Zestawienie najważniejszych wyników odnośnie skuteczności EMPA+SoC vs placebo+SoC, uzyskane w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z HFpEF z wyjściową wartością LVEF >50% lub ≥50%.	153
Tabela 57. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	168
Tabela 58. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	170
Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	170
Tabela 60. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	171
Tabela 61. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	172
Tabela 62. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	172
Tabela 63. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	172
Tabela 64. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	173
Tabela 65. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	175
Tabela 66. Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	188
Tabela 67. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w raporcie według skali AMSTAR 2. 191	
Tabela 68. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	216
Tabela 69. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	216
Tabela 70. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	216
Tabela 71. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>EMPEROR-Preserved</i>	217

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	33
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> ; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i>	53
Wykres 3. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – predefiniowana analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (<i>Anker 2022a</i>).	71
Wykres 4 . Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – pozostałe zidentyfikowane analizy w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	72
Wykres 5. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$	74
Wykres 6. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.....	77
Wykres 7. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$	78
Wykres 8. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.....	82
Wykres 9. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$	84
Wykres 10. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	88
Wykres 11. Hospitalizacja z powodu HF, pierwsza i kolejne; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$	90
Wykres 12. Hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej, pierwsza i kolejne; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.....	93
Wykres 13. Zgon, bez względu na przyczynę; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	97
Wykres 14. Zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA (poprawa); <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (<i>Packer 2021a, Anker 2022a</i>).	100
Wykres 15. Pogorszenie czynności nerek; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (<i>Packer 2021b, Packer 2021c</i>).....	104
Wykres 16. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (ang. <i>slope</i>) [ml/min/1,73 m ² /rok]; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.....	107

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 17. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	111
Wykres 18. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS [pkt], tydzień 52; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w podgrupach subpopulacji z LVEF $\geq 50\%$	112
Wykres 19. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-TSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	115
Wykres 20. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-OSS [pkt] – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF.	118
Wykres 21. Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi – wartości końcowe i zmiana względem wartości wyjściowej; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> – analiza w subpopulacjach wg wyjściowej wartości LVEF (<i>Anker 2021, Böhm 2023</i>).	122
Wykres 22. Najważniejsze wyniki odnośnie skuteczności EMPA+SoC vs placebo+SoC, uzyskane w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z HFpEF z wyjściową wartością LVEF $>50\%$ lub $\geq 50\%$, przedstawione jako hazard względny (HR).	155
Wykres 23. Najważniejsze wyniki odnośnie skuteczności EMPA+SoC vs placebo+SoC, uzyskane w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z HFpEF z wyjściową wartością LVEF $>50\%$ lub $\geq 50\%$, przedstawione jako iloraz szans (OR).....	156
Wykres 24. Najważniejsze wyniki odnośnie skuteczności EMPA+SoC vs placebo+SoC, uzyskane w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów z HFpEF z wyjściową wartością LVEF $>50\%$ lub $\geq 50\%$, przedstawione jako średnia różnica (MD).	157

Piśmiennictwo

- Abraham 2019** Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macese H, Peil B, Brun M, Ustyugova A, Jamal W, Salsali A, Lindenfeld J, Anker SD. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(7):932-942. DOI:10.1002/ejhf.1486
- Abraham 2021** Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, Filippatos G, Gniot J, Fu M, Gullestad L, Howlett JG, Nicholls SJ, Redon J, Schenkenberger I, Silva-Cardoso J, Störk S, Krzysztof Wranicz J, Savarese G, Brueckmann M, Jamal W, Nordaby M, Peil B, Ritter I, Ustyugova A, Zeller C, Salsali A, Anker SD. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2021; 42(6):700-710. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa943
- ACC 2023** Desai AS, Lam CSP, McMurray JJV, Redfield MM. How to Manage Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Practical Guidance for Clinicians. *JACC Heart Fail.* 2023 Jun;11(6):619-636. Doi: 10.1016/j.jchf.2023.03.011.
- ACC 2023a** Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023 May 9;81(18):1810-1834. Doi: 10.1016/j.jacc.2023.01.049.
- AHA-ACC-HFSA 2022** Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail.* 2022 May;28(5):e1-e167. Doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.010.
- AHA-ACC-HFSA 2022a** Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 3;79(17):1757-1780. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011
- AHA-ACC-HFSA 2022b** Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e895-e1032. Doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e1033. Doi: 10.1161/CIR.0000000000001073. Erratum in: *Circulation.* 2022 Sep 27;146(13):e185. Doi: 10.1161/CIR.0000000000001097. Erratum in: *Circulation.* 2023 Apr 4;147(14):e674. Doi: 10.1161/CIR.0000000000001142.
- Anker 2019** Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M, Zannad F, Packer M. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10):1279-1287. DOI:10.1002/ejhf.1596
- Anker 2020** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Seronde MF, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in

the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2383-2392. DOI:10.1002/ejhf.2064

- Anker 2021** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451-1461. DOI:10.1056/NEJMoa2107038
- Anker 2022a** Anker SD, Butler J, Usman MS, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Rocca HPB, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, González-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Iwata T, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved versus mid-range ejection fraction: a pre-specified analysis of EMPEROR-Preserved. *Nat Med* 2022; 28(12):2512-2520. DOI:10.1038/s41591-022-02041-5
- Anker 2022b** Anker SD, Siddiqi TJ, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Packer M, Butler J. Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(8):1400-1405. DOI:10.1002/ejhf.2558
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Jardiance 2024** Analiza Problemu Decyzyjnego: Jardiance (empagliflozyna) u dorosłych w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Aestimo, Kraków 2024
- AWA Forxiga 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.21.2020. Data ukończenia: 4 lutego 2021 r.
- AWA Forxiga 2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową LVEF>40%, z przerostem lewej komory serca lub powiększeniem lewego przedsionka i stężeniem NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (lub ≥600 pg/ml u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.5.2023. Data ukończenia: 4 maja 2023 r.
- AWA Jardiance 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4230.21.2021. Data ukończenia: 30 grudnia 2021 r.
- AWA Jardiance 2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- 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). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4230.16.2022. Data ukończenia: 5 kwietnia 2023 r.
- Banerjee 2023** Banerjee M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J* 2023; 75(2):122-127. DOI:10.1016/j.ihj.2023.03.003
- Böhm 2023** Böhm M, Anker S, Mahfoud F, Lauder L, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Saloustros I, Schler E, Wanner C, Zannad F, Packer M, Butler J. Empagliflozin, irrespective of blood pressure, improves outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur Heart J* 2023; 44(5):396-407. DOI:10.1093/eurheartj/ehac693
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Butler 2022a** Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, Pedro Ferreira J, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Shah SJ, Senni M, Vedin O, Verma S, Peil B, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker SD. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2022; 145(3):184-193. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812
- Butler 2022b** Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Anker SD. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43(5):416-426. DOI:10.1093/eurheartj/ehab798
- Butler 2022c** Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, Ferreira JP, Brueckmann M, Bocchi E, Böhm M, Chopra VK, Giannetti N, Iwata T, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Rauch-Kröhnert U, Shah SJ, Senni M, Sumin M, Verma S, Zhang J, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker SD. Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2022; 146(14):1046-1055. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059755
- Butler 2022e** Butler J, Green J B, Rosenstock J. Impact of empagliflozin on insulin use in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and type 2 diabetes: Subanalysis from EMPEROR-Preserved trial. *Diabetologia* 2022; 65:S285-S286.
- CCA 2017** Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017 Nov;33(11):1342-1433. Doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.022
- Cheema 2023** Cheema HA, Shafiee A, Athar MMT, Rafiei MA, Mehmannaavaz A, Jafarabady K, Shahid A, Ahmad A, Ijaz SH, Dani SS, Minhas AMK, Nashwan AJ, Fudim M, Fonarow GC. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10:1273781. DOI:10.3389/fcvm.2023.1273781
- Cheng 2023** Cheng JWM, Colucci V, Kalus JS, Spinler SA. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Among Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Ann Pharmacother* 2023; 57(11):1291-1301. DOI:10.1177/10600280231154021
- ChPL Jardiance 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance – empagliflozyna z dnia 7.12.2023 r. – EMEA/H/C/002677/II/0076.

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
Data ostatniego dostępu: 15.07.2024 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- EMA 2024** European Medicines Agency. Jardiance (empagliflozin).
Dostęp on-line: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
Data ostatniego dostępu: 15.07.2024 r.
- EPAR Jardiance HFpEF 2022** European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Jardiance. International non-proprietary name: empagliflozin. Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0060.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.08.2024 r.
- ESC-HFA 2021** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Aug 27;ehab368. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- ESC-HFA 2023a** Jędrusik P, Nessler J, Rubiś P, Stolarz-Skrzypek K, Undas A. Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca — rok 2023. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)* 2-23; 81 (Supp. II): Zeszyty Edukacyjne 2/2023. Published online: 2024-02-06. Dostępne on-line pod adresem: https://journals.via-medica.pl/polish_heart_journal/article/view/99290
Data ostatniego dostępu: 18.06.2024 r.
- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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).

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 r.
- FDA 2018** U.S. Food & Drug Administration. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes.
- Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sglit2-inhibitors-diabetes>.
- Data ostatniego dostępu: 15.07.2024 r.
- FDA 2020** U.S. Food & Drug Administration. October – December 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
- Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
- Data ostatniego dostępu: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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.

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglit2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>
- Data ostatniego dostępu: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 r.
- FDA 2024** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
- Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
- Data ostatniego dostępu: 15.07.2024 r.
- Ferreira 2022a** Ferreira JP, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Schueler E, Steubl D, Zeller C, Januzzi JL, Pocock S, Packer M, Anker SD. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(12):1129-1137. DOI:10.1016/j.jacc.2022.01.029
- Ferreira 2022b** Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filipattos G, Ritter I, Schüler E, Kraus BJ, Pocock SJ, Anker SD, Packer M. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022; 43(31):2984-2993. DOI:10.1093/eurheartj/ehac306
- Ferreira 2024** Ferreira JP, Zannad F, Packer M, Filippatos G, Pocock SJ, Vasques-Nóvoa F, Böhm M, Butler J, Anker S. Empagliflozin and risk of lower respiratory tract infection in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: An EMPEROR-Preserved analysis. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(4):952-959. DOI:10.1002/ehjhf.3180
- Filippatos 2022** Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Ofstad AP, Ferreira JP, Green JB, Rosenstock J, Schnaidt S, Brueckmann M, Pocock SJ, Packer M, Anker SD. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation* 2022; 146(9):676-686. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785
- Fukuta 2022** Fukuta H, Hagiwara H, Kamiya T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022 Aug 11;42:101103.
- Hicks 2014** Hicks, K. et al. "Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke Endpoint Events in Clinical Trials." (2014).

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Dostępne online pod adresem: https://mdepinet.org/wp-content/uploads/S_1_6_Hicks.pdf
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hundertmark 2021** Hundertmark MJ, Agbaje OF, Coleman R, George JT, Grempler R, Holman RR, Lamlum H, Lee J, Milton JE, Niessen HG, Rider O, Rodgers CT, Valkovič L, Wicks E, Mahmood M, Neubauer S. Design and rationale of the EMPA-VISION trial: investigating the metabolic effects of empagliflozin in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8(4):2580-2590. DOI:10.1002/ehf2.13406
- Hundertmark 2023** Hundertmark MJ, Adler A, Antoniadis C, Coleman R, Griffin JL, Holman RR, Lamlum H, Lee J, Massey D, Miller JJJ, Milton JE, Monga S, Mózes FE, Nazeer A, Raman B, Rider O, Rodgers CT, Valkovič L, Wicks E, Mahmood M, Neubauer S. Assessment of Cardiac Energy Metabolism, Function, and Physiology in Patients With Heart Failure Taking Empagliflozin: The Randomized, Controlled EMPA-VISION Trial. *Circulation* 2023; 147(22):1654-1669. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062021
- Ismayl 2023** Ismayl M, Abbasi MA, Al-Abcha A, El-Am E, Lundgren S, Goldsweig AM, Anavekar NS. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48(5). DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.101597
- 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.
- Kim 2022** Kim SJ, Kim BJ, Im SI, Kim HS, Heo JH. Effects of Empagliflozin on Diuretics Reduction in Outpatient Heart Failure Patients. *Int J Heart Fail* 2022; 4(4):183-192. DOI:10.36628/ijhf.2022.0009
- Lan 2024** Lan X, Zhu H, Cao Y, Hu Y, Fan X, Zhang K, Wu M. Effects of different sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11:1379765. DOI:10.3389/fcvm.2024.1379765
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Lippi 2020** Lippi G, Fabian Sanchis-Gomar. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal*. 2020; 5: 15 doi: 10.21037/amj.2020.03.03.
- Lou 2022** Lou Y, Yang Q, Zhang W, Yu Y, Huang J. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rev Cardiovasc Med* 2022; 23(11). DOI:10.31083/j.rcm2311374
- 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 17/06/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
- 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.

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Ovchinnikov 2021** Ovchinnikov A. G., Borisov A. A., Zherebchikova K. Yu., Ryabtseva O. Yu., Gvozdeva A. D., Masenko V. P., Ageev F. T., Boytsov S. A. Effects of empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes: a prospective single-center study. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4304>
Dostępne on-line pod adresem: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4304?locale=en_US
Data ostatniego dostępu: 01.08.2024 r.
- Packer 2020** Packer M, Butler J, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Zeller C, Brueckmann M, Jamal W, Pocock SJ, Anker SD. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2393-2398. DOI:10.1002/ejhf.2065
- Packer 2021a** Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Schnaidt S, Zeller C, Schnee JM, Anker SD. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021; 144(16):1284-1294. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824
- Packer 2021b** Packer M, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Hauske S, Anker SD. Influence of endpoint definitions on the effect of empagliflozin on major renal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(10):1798-1799. DOI:10.1002/ejhf.2334
- Packer 2021c** Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Wanner C, Anker SD; EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1531-1533.
- Packer 2021d** Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation*. 2021;144(15):1193-1195. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056657
- 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
- Pandey 2020** Pandey A, Vaduganathan M, Arora S, Qamar A, Mentz RJ, Shah SJ, Chang PP, Russell SD, Rosamond WD, Caughey MC. Temporal Trends in Prevalence and Prognostic Implications of Comorbidities Among Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The ARIC Study Community Surveillance. *Circulation*. 2020 Jul 21;142(3):230-243. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047019
- Pieske 2019** Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelman F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Mar 31;42(13):1274.
- 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: 15.07.2024 r.
- PRAC 2021b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 08-11 March 2021

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-march-2021_.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 r.
- PRAC 2022e** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).
Draft agenda for the meeting on 26-29 September 2022

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-26-29-september-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 r.
- Rastogi 2024** Rastogi T, Ferreira JP, Butler J, Kraus BJ, Mattheus M, Brueckmann M, Filippatos G, Wan-ner C, Pocock SJ, Packer M, Anker SD, Zannad F. Early changes in estimated glomerular

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- filtration rate post-initiation of empagliflozin in EMPEROR-Preserved. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(4):885-896. DOI:10.1002/ejhf.3136
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Siddiqi 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; 25(9):1623-1631. DOI:10.1002/ejhf.2831
- Starr 2024** Starr JA, Pinner NA. The Impact of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Ann Pharmacother* 2024; 58(5):506-513. DOI:10.1177/10600280231189508
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Surdacki 2023** Surdacki A, Kruszelnicka O, Chyrchel B, Bednarek J, Chyrchel M, Dubiel J, Bednarz B, Budaj A, Sadowski K, Wierzbicki K, Kędziora A, Przybyłowski P, Mlaniak I, Bochenek M. Niewydolność serca. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2023*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2023.
- Treewaree 2023** Treewaree S, Kulthamrongsri N, Owattanapanich W, Krittayaphong R. Is it time for class I recommendation for sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction?: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10. DOI:10.3389/fcvm.2023.1046194
- 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: 15.07.2024 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: 15.07.2024 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

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >50%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy.

Dostęp on-line: <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-23032016-r-w-sprawie-zalece%C5%84-ema-maj%C4%85cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka-kwasicy>

Data ostatniego dostępu: 15.07.2024 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: 15.07.2024 r.

Vaduganathan 2022

Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):757-767. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5

VigiAccess 2024

VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>

Data ostatniego dostępu: 15.07.2024 r.

Wang 2022

Wang Y, Gao T, Meng C, Li S, Bi L, Geng Y, Zhang P. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2022; 27(1). DOI:10.1186/s40001-022-00945-z

Yousef 2022

Yousef Z. EMPAGLIFLOZIN IN HEART FAILURE WITH A PRESERVED EJECTION FRACTION $\geq 50\%$: RESULTS FROM THE EMPEROR-PRESERVED CLINICAL TRIAL. *Heart* 2022; 108:A79-A80.