



IGNORANTIA NOCET

Invokana[®] (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Mundipharma Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 31.08.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Koncepcja analizy; * Kontrola jakości; * Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Tworzenie strategii wyszukiwania; * Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; * Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; * Opracowywanie wyników i wniosków; * Kontrola obliczeń; * Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych; * Ocena jakości informacji; * Ocena w skali GRADE; * Opis punktów końcowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Tworzenie strategii wyszukiwania; * Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; * Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; * Opracowywanie wyników i wniosków; * Kontrola obliczeń; * Ocena homogeniczności badań; * Podsumowanie i wnioski końcowe; * Opis ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Opis punktów końcowych; * Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Opis punktów końcowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Mundipharma Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	25
2. Metodyka.....	25
3. Przegląd systematyczny	27
3.1. Źródła danych	27
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	28
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	28
3.3.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	30
3.3.3. Badania włączone	31
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	33
3.4.1. Strategia wyszukiwania	33
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	34
3.4.3. Badania włączone	36
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora	40
3.5.1. Strategia wyszukiwania	40
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	41
3.5.3. Badania włączone	42
3.6. Ocena jakości badań.....	45

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	45
3.8. Włączone badania pierwotne	51
3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	51
3.8.2. Punkty końcowe	61
3.8.3. Ocena w skali GRADE.....	76
3.8.4. Ocena jakości informacji	77
3.8.5. Ocena homogeniczności badania <i>CANTATA-MSU</i> i <i>Russel-Jones 2009</i> ...	83
3.8.6. Ekstrakcja danych	87
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	87
3.10. Ocena skuteczności KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania <i>CANTATA-SU</i>	93
3.10.1. Stężenie HbA_{1c}.....	93
3.10.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych	100
3.10.3. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	102
3.10.4. Zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych	105
3.10.5. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych.....	108
3.10.6. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych.....	111
3.10.7. Stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów.....	116
3.10.8. Epizody hipoglikemii.....	118
3.10.9. Zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej	121

3.11. Ocena skuteczności KAN +MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania <i>CANTATA-D2</i>	123
3.11.1. Stężenie HbA _{1c}	123
3.11.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych.....	129
3.11.3. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych	131
3.11.4. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	133
3.11.5. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych.....	135
3.11.6. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych.....	137
3.11.7. Epizody hipoglikemii.....	140
3.12. Ocena skuteczności KAN +MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania <i>CANTATA-MSU</i>	142
3.12.1. Stężenie HbA _{1c}	142
3.12.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych.....	147
3.12.3. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych	149
3.12.4. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	151
3.12.5. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych.....	153
3.12.6. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych.....	156
3.12.7. Epizody hipoglikemii.....	161
3.12.8. Zastosowanie terapii ratunkowej lub przerwanie udziału w badaniu przed 52. tyg.	164

3.13. Ocena skuteczności KAN+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU na podstawie wyników porównania pośredniego	166
3.13.1. Stężenie HbA _{1c}	166
3.13.2. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	171
3.13.3. Epizody hipoglikemii.....	174
3.14. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania CANTATA-SU	177
3.14.1. Zgony	177
3.14.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	180
3.14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	182
3.14.4. Zdarzenia niepożądane	184
3.14.5. Ocena parametrów laboratoryjnych.....	190
3.15. Ocena bezpieczeństwa KAN +MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-D2.....	198
3.15.1. Zgony	198
3.15.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	200
3.15.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	202
3.15.4. Zdarzenia niepożądane	204
3.15.5. Ocena parametrów laboratoryjnych.....	206
3.16. Ocena bezpieczeństwa KAN +MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU.....	208
3.16.1. Zgon.....	208
3.16.2. Ciężkie działania niepożądane	210

3.16.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	212
3.16.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	214
3.16.5. Zdarzenia niepożądane.....	216
3.16.6. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych...	221
3.17. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU na podstawie wyników porównania pośredniego.....	225
3.17.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	225
3.17.2. Zdarzenia niepożądane.....	228
3.18. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa KAN na podstawie wyników programu badawczego CANVAS.....	231
3.18.1. Ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji.....	231
3.18.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	239
3.18.3. Zdarzenia niepożądane.....	239
3.19. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	244
3.19.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC.....	244
3.19.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	246
3.19.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL.....	253
3.19.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLW MiPB.....	262
3.19.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports..	263
3.19.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	264
4. Ograniczenia.....	265

5. Podsumowanie i wnioski końcowe	267
5.1. Ocena skuteczności	267
5.2. Ocena bezpieczeństwa	272
5.3. Wnioski	277
6. Dyskusja	278
7. Załączniki	282
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	282
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	283
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	286
7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR).....	287
7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	289
7.5.1. <i>CANTATA-SU</i>	289
7.5.2. <i>CANTATA-D2</i>	292
7.5.3. <i>CANTATA-MSU</i>	296
7.5.4. <i>Russel-Jones 2009</i>	298
7.5.5. Program <i>CANVAS</i>	301
7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	307
7.6.1. I etap.....	307
7.6.2. II etap.....	309
7.6.3. III etap.....	311
7.7. Skale oceny jakości badań.....	312

7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	318
7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	319
8. Spis tabel	321
9. Spis rysunków	330
10. Bibliografia.....	331

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACR	ang. <i>albumin/creatinine ratio</i> – wskaźnik albumina/kreatynina
ADA	ang. <i>American Diabetes Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
CDR	ang. <i>canadian drug expert</i> – kanadyjski ekspert kliniczny ds. leków
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CrCl	ang. <i>creatinine clearance</i> – klirens kreatyniny
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CV	ang. <i>cardio-vascular</i> – sercowo-naczyniowe
DKA	ang. <i>diabetic ketoacidosis</i> – cukrzycowa kwasica ketonowa
DM1	łac. <i>diabetes mellitus typi 1</i> – cukrzyca typu 1
DM2	łac. <i>diabetes mellitus typi 2</i> – cukrzyca typu 2
EASD	ang. <i>European Association for the Study of Diabetes</i> – Europejskie Stowarzyszenie ds. badań nad cukrzycą
eGRF	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FPG	ang. <i>fasting plasma glucose</i> – stężenie glukozy w osoczu na czczo
FS-MMTT	ang. <i>frequently-sampled mixed-meal tolerance test</i> – test tolerancji glukozy z zastosowaniem posiłku mieszanego
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna

Skrót	Rozwinięcie
GGN	górna granica normy
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GLI	glimepiryd
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteina o wysokiej gęstości
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
InsGLAR	insulina glargine
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres ćwiartkowy
IS	ilistotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVRS	ang. <i>interactive voice response system</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowej
IWRS	ang. <i>interactive web response system</i> – interaktywny system odpowiedzi sieciowej
KAN	kanagliflozyna
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina o niskiej gęstości
LIR	liraglutyd
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> - metoda z wykorzystaniem ostatniej dostępnej obserwacji chorych
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MET	metformina
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MMRM	ang. <i>mixed-model repeated measures</i> – metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OGLA	ang. <i>oral glucose-lowering drugs</i> – doustne leki obniżające poziom glukozy
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PPG	ang. <i>postprandial glucose</i> – stężenie glukozy poposiłkowej
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMP	ang. <i>risk management plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SGLT-2	ang. <i>sodium/glucose cotransporter 2</i> – kotransporter sodowo-glukozowy 2
SITA	sitagliptyna
SMBG	ang. <i>self monitoring of blood glucose</i> – samodzielne monitorowanie poziomu glukozy we krwi
SU	pochodne sulfonilomocznika
TG	triglicerydy
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TZD	tiazolidynodiony

Skrót	Rozwinięcie
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WMD	ang. <i>weighted mean difference</i> – różnica średnich ważonych
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Invokana® (kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.*

WYBÓR KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Invokana® (KAN, kanagliflozyna), jest zawężona w stosunku do zarejestrowanego wskazania i obejmuje pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w *Analizie problemu decyzyjnego*, uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorami dla analizowanej interwencji, najlepiej

odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanymi ze środków publicznych są:

- ⊕ dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4¹, agonistami receptora GLP-1², innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2³ lub agonistą PPAR-γ⁴;
- ⊕ dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową lub metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistów PPAR-γ.

Wybór komparatorów jest zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z *Wytocznymi AOTMiT*.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 17 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Pomimo, że w niniejszym dokumencie analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w odnalezionych publikacjach przeszukanie baz przeprowadzono co najmniej rok temu, dlatego przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Ponadto, w większości przeglądów oceniano tylko wybrane punkty końcowe, w związku z czym na ich podstawie nie jest możliwa pełna analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii KAN+MET i/lub KAN+MET+SU w porównaniu z analizowanymi komparatorami w populacji docelowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy włączono następujące badania randomizowane:

¹ ang. *dipeptidyl peptidase 4* – dipeptydylopeptydaza 4; inaczej gliptyny, np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, linagliptyna

² ang. *glucagon-like peptide-1* – peptyd glukagonopodobny-1 np. ekstenatyd, liraglutyd, liksysenatyd

³ ang. *sodium/glucose cotransporter 2* – kotransporter sodowo-glukozowy np. dapagliflozyna, empagliflozyna;

⁴ ang. *peroxisome proliferator-activated receptors-γ* – receptory aktywowane proliferatorami peroksisomów-γ tj. pioglitazon

- ⊕ *CANTATA-SU* (publikacje *Cefalu 2013* i *Leiter 2015* wraz z suplementami), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej KAN+MET względem GLI (glimepiryd)+MET;
- ⊕ *CANTATA-D2* (publikacja *Schernthaler 2013* wraz z suplementem i erratą) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem SITA (sitagliptyna)+MET+SU;
- ⊕ *CANTATA-MSU* (publikacja *Wilding 2013*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem PLC (placebo) +MET+SU.

Dodatkowo, do analizy włączono publikację *EMA 2013*, stanowiącą źródło dodatkowych wyników do badań *CANTATA-D2* oraz *CANTATA-MSU*.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano także publikację do programu badawczego *CANVAS* (publikacja *Neal 2017*), zawierającą zintegrowane dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych (*CANVAS* i *CANVAS-R*), w których uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2, u których odnotowano podwyższone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Celem programu była ocena wpływu terapii KAN na ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek oraz ogólna ocena profilu bezpieczeństwa KAN w porównaniu do PLC. Mimo, iż populacja włączona do programu *CANVAS* jest węższa niż populacja docelowa i badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, jednakże zdecydowano się je włączyć jako uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa terapii KAN.

Zgodnie z kryteriami przyjętymi w protokole do przeglądu systematycznego, zdecydowano o przeprowadzeniu III etapu wyszukiwania badań, na podstawie których możliwe byłoby wykonanie porównania pośredniego z terapią MET+SU+InsGLAR lub MET+SU+akarbozą na podstawie badania *CANTATA-MSU* i/lub badania *CANTATA-D2*. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 randomizowane otwarte / podwójnie zaślepione⁵ badanie kliniczne *Russel-Jones 2009*, którego celem była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LIR, InsGLAR i PLC, stosowanych w skojarzeniu z MET i pochodną sulfonilomocznika (glimepirydem). W raporcie przedstawiono

⁵badanie otwarte (brak zaślepienia) dla InsGLAR (insulina glargine), badanie podwójnie zaślepione dla LIR (liraglutyd) i PLC

z badania *Russel-Jones 2009* wyniki jedynie dla 2 grup tj. chorych otrzymujących terapię InsGLAR+MET+SU oraz chorych stosujących PLC+MET+SU.

Skuteczność kliniczna

Terapia dwulekowa – porównanie bezpośrednie KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania CANTATA-SU

Zmiana stężenia HbA_{1c} (hemoglobina glikowana) względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji była zbliżona w grupie badanej stosującej KAN w dawce 100 mg oraz w grupie kontrolnej (zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego porównania została potwierdzona). Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji w drugiej grupie badanej (stosującej KAN w dawce 300 mg) była zaś większa niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7% i poniżej 6,5% była zbliżona w grupie stosującej KAN (100 mg)+MET oraz w grupie kontrolnej. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji. W przypadku drugiej analizowanej grupy badanej, w której chorzy otrzymywali KAN (300 mg)+MET, częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7%, zarówno w okresie pierwszych 52 tygodni obserwacji, jak i w czasie 104 tygodni obserwacji, była wyższa w grupie badanej niż kontrolnej, przy czym różnicę istotną statystycznie wykazano tylko dla analizy w pełnym okresie obserwacji (0.-104. tygodnie).

W obu analizowanych grupach badanych, zmiana stężenia FPG (ang. *fasting plasma glucose* – stężenie glukozy w osoczu na czczo), zmiana masy ciała, zmiana skurczowego ciśnienia krwi, zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi i zmiana pulsu względem wartości początkowych po pierwszych 52 tygodniach obserwacji oraz w całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.), była większa niż w grupie kontrolnej, a według podanej przez autorów publikacji wartości różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD, ang. *least squares mean difference*) (wraz z 95% CI, ang. *confidence interval* – przedział ufności), różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Co ważne, w badaniu CANTATA-SU również zmiana

masy całkowitej tkanki tłuszczowej⁶ względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji była w obu grupach badanych większa niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami badanymi a grupą kontrolną była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W badaniu *CANTATA-SU* w obu analizowanych grupach badanych, częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii po pierwszych 52 tygodniach obserwacji oraz w całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.), była znamienne statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej. Niskie wartości NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) tj. 3-4 wskazują na dużą siłę badanej interwencji. Należy także zauważyć, iż hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia również występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN+MET niż w grupie kontrolnej.

Podkreślić należy także, iż częstość stosowania przez chorych glikemicznej terapii ratunkowej w czasie pierwszych 52 tyg. badania, była istotna statystycznie większa w grupie kontrolnej niż w grupach stosujących KAN.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania *CANTATA-D2*

W badaniu *CANTATA-D2* po 52 tygodniach terapii, zmiana stężenia HbA_{1c}, zmiana stężenia FPG, zmiana stężenia PPG (ang. *postprandial glucose* – stężenie glukozy poposiłkowej) po 2 godzinach, zmiana ciśnienia krwi, zmiana stężenia cholesterolu LDL (ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteina o niskiej gęstości), cholesterolu HDL (ang. *high density lipoprotein* – lipoproteina o wysokiej gęstości) i cholesterolu innego niż HDL oraz zmiana masy ciała względem wartości początkowych była większa w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej. Według danych przedstawionych przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAN (dla pierwszorzędowego punktu końcowego tj. zmiany HbA_{1c} potwierdzono hipotezę *non-inferiority* oraz *superiority*).

⁶ Około dwie trzecie redukcji masy ciała pochodziło z tkanki tłuszczowej, a jedna trzecia z beztłuszczowej masy ciała

W grupie chorych stosujących terapię KAN+MET+SU, częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0% i poniżej 6,5% również była większa niż grupie kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano jednak jedynie w przypadku analizy częstości występowania stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0%. Niska wartość parametru NNT (poniżej 10) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii, epizodów hipoglikemii potwierdzonej biochemicznie oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednie KAN+MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU⁷

W badaniu CANTATA-MSU w ogólnej populacji chorych zmiana stężenia HbA_{1c}, zmiana stężenia FPG, zmiana stężenia PPG i zmiana masy ciała względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej w analizowanych okresach obserwacji (26 tyg. i/lub 52 tyg.).

Również częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0% była w badaniu istotnie statystycznie większa w grupach stosujących KAN niż grupie kontrolnej. Niskie wartości parametru NNT (3-5) wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu także była większa niż grupie kontrolnej. Na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnice między grupami były istotne statystycznie jedynie w przypadku oceny zmiany skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia. W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

W badaniu CANTATA-MSU, w grupach chorych stosujących KAN (dotyczy obu dawek KAN) epizody hipoglikemii ogółem w czasie 52 tygodni okresu obserwacji oraz w ramach fazy przedłużonej badania (26-52 tyg.) występowały częściej niż w grupie kontrolnej, a różnice

⁷Porównanie KAN+MET+SU względem PLC+MET+SU zostało przedstawione dodatkowo, na podstawie porównania bezpośredniego. W związku z tym, że badanie CANTATA-MSU umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego, przedstawiono je jako pierwsze, pomimo tego, iż PLC nie jest komparatorem w niniejszej analizie

między grupami były istotne statystycznie. Należy jednak zauważyć, iż epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia występowały w czasie 52 tygodni okresu obserwacji jedynie u 1 (0,6%) chorego w grupach badanych i grupie kontrolnej (brak różnic istotnych statystycznie).

Na uwagę zasługują również fakt, iż w badaniu *CANTATA-MSU* w przypadku obu rozpatrywanych dawek KAN u większego odsetka chorych w grupie kontrolnej niż badanej konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej lub przerwanie udziału w badaniu przed 52. tygodniem leczenia, a różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grup badanych. Niskie wartości parametru NNT (tj. 4-5) świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Terapia trójlekowa – porównanie pośrednie KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU na podstawie wyników badania *CANTATA-MSU* i badania *Russel-Jones 2009*

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi terapię KAN+MET+SU (dotyczy obu rozpatrywanych dawek KAN) a grupą otrzymującą InsGLAR+MET+SU dla następujących punktów końcowych: zmiana stężenia HbA_{1c} po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych, częstość występowania wśród chorych docelowego stężenia HbA_{1c}, częstości występowania epizodów hipoglikemii o niewielkim nasileniu oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia. W grupach stosujących terapię KAN+MET+SU (dotyczy obu rozpatrywanych dawek KAN) średnia zmiana masy ciała po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych była większa niż w grupie otrzymującej InsGLAR+MET+SU. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy KAN+MET+SU.

Bezpieczeństwo

Terapia dwulekowa – porównanie bezpośrednie KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania *CANTATA-SU*

W całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.) nie odnotowano w badaniu istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść obu grup badanych, odnotowano zaś w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ogółem, w trakcie trwania badania zdarzenia niepożądane możliwe / prawdopodobnie / bardzo prawdopodobnie związane z badanym lekiem w ocenie badacza wystąpiły u podobnego odsetka chorych we wszystkich grupach (brak różnic istotnych statystycznie między grupą badaną a kontrolną).

Wśród poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych znamienne statystycznie częściej w grupach badanych niż w grupie kontrolnej obserwowano grzybicę narządów płciowych (poza podgrupą mężczyzn w etapie przedłużonym badania), zakażenie dróg moczowych (grupa KAN w dawce 100 mg) oraz zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną (w czasie 0.-104. tyg.). Jednakże, jak wskazują autorzy publikacji, zdarzenia te były jednak nieliczne i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-D2

W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W ramach poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych, znamienne statystycznie różnicę między grupami, na niekorzyść grupy badanej, odnotowano jedynie w przypadku grzybicy narządów płciowych (ocena ogółem, ocena u kobiet i ocena u mężczyzn). Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU

W badaniu przez cały okres obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Różnice między grupami badanymi a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych również nie były istotne statystycznie.

W obu badanych grupach zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w czasie 52 tygodni okresu obserwacji występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej KAN niż w grupie kontrolnej. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały w badaniu rzadziej w grupach badanych niż w grupie kontrolnej, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w obu grupach badanych występowały ze zbliżoną częstością jak w grupie kontrolnej (różnice między grupami nie były istotne statystycznie).

W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych, istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (KAN w dawce 100 mg i 300 mg) niż kontrolnej wystąpiła grzybica narządów płciowych ogółem (oba analizowane okresy obserwacji) oraz grzybica narządów płciowych u kobiet (52 tygodnie okresu obserwacji). Dodatkowo wśród chorych stosujących KAN w dawce 300 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną (52 tygodnie okresu obserwacji). W przypadku pozostałych rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano występowania znamienych statystycznie różnic między grupami. Należy jednak podkreślić, iż wszystkie zdarzenia niepożądane związane z grzybicą narządów płciowych u kobiet i mężczyzn miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i doprowadziły one do przerwania udziału w badaniu u bardzo niewielu chorych.

Terapia trójlekowa – porównanie pośrednie KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU i badania Russel-Jones 2009

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi KAN (w dawce 100 lub 300 mg) w skojarzeniu z MET i SU oraz grupą stosującą terapię InsGLAR+MET+SU w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W odniesieniu do poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, wykonanie porównania pośredniego było możliwe jedynie w przypadku zakażeń dróg moczowych. Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między rozpatrywanymi grupami w odniesieniu częstości występowania tych zdarzeń.

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa KAN na podstawie wyników programu badawczego CANVAS

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w programie CANVAS, którym była ocena ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, odnotowano w programie CANVAS istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC. Istotnej statystycznie różnicy

między grupami nie wykazano w przypadku drugorzędowego punktu końcowego tj. ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny.

W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących funkcjonowania nerek wykazano, iż progresja albuminurii występowała rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC. Regresja albuminurii występowała częściej w grupie KAN niż w grupie PLC.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały w programie CANVAS rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż chorych otrzymujących PLC. W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano w programie CANVAS istotnych statystycznie różnic między grupami.

W przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, dla większości zdarzeń nie wykazano zwiększonego ryzyka ich wystąpienia wśród chorych stosujących KAN w porównaniu do grupy otrzymującej PLC. Częstość występowania złamańiskoenergetycznych była większa w grupie KAN niż w grupie PLC, podobnie jako ryzyko amputacji palców / stóp / kończyn. Należy jednak podkreślić, iż ryzyko amputacji było największe wśród chorych, u których amputacja lub choroba naczyń obwodowych występowała w wywiadzie, a według danych przedstawionych przez autorów publikacji względne ryzyko amputacji w tych podgrupach chorych było zbliżone wśród chorych stosujących KAN i PLC.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W komunikatach opublikowanych na stronie FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) i EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), wskazano, iż stosowanie leków przeciwcukrzycowych, w tym KAN, może zwiększać ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek, nadmiernego zakwaszenia krwi i ciężkich zakażeń dróg moczowych, złamań kości i zmniejszania gęstości mineralnej kości, objawowego niedociśnienia i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Jak podkreślono w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Invokana®*, w badaniach klinicznych stwierdzano u chorych stosujących KAN zakażenia grzybicze narządów płciowych, co wynika ze zwiększonego wydzielania glukozy do moczu w mechanizmie hamowania SGLT-2 (ang. *sodium/glucose cotransporter 2* – kotransporter sodowo-glukozowy 2) przez KAN.

W komunikacie wydanym przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w 2016 r. dotyczącym bezpieczeństwa stosowania m.in. produktu leczniczego Invokana® poinformowano, iż w badaniu klinicznym CANVAS stwierdzono dwa razy większą częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palca stopy) w grupach leczonych KAN w porównaniu do grup PLC. Przepuszczalnie jest to związane z odwodnieniem i zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej u chorych stosujących KAN. W związku z tym u chorych leczonych KAN należy m.in. przestrzegać odpowiednich wytycznych dotyczących profilaktyki zespołu stopy cukrzycowej, monitorować chorych z grup ryzyka amputacji, wcześniej wdrażać leczenie chorób stopy, natomiast w ramach działań zapobiegawczych, rozważyć przerwanie leczenia KAN u chorych, u których wystąpi poważne powikłanie, co najmniej do jego ustąpienia.

WNIOSKI

Częstość występowania cukrzycy na całym świecie gwałtownie rośnie. Staje się ona jedną z głównych przyczyn przedwczesnego zgonu chorych na całym świecie. Z uwagi na niedostateczną kontrolę glikemii przy pomocy metforminy stosowanej w monoterapii, wielu chorych wymaga wdrożenia terapii skojarzonej lub insulinoterapii. Problemem związanym ze stosowaniem leków przeciwcukrzycowych dostępnych obecnie mogą być działania niepożądane tych leków (np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hipoglikemia), które mogą powodować konieczność ograniczenia dawki tych leków, a tym samym zmniejszać korzyść terapeutyczną z ich stosowania. Ponadto, niektóre z obecnie stosowanych środków powodują przyrost masy ciała u chorych na cukrzycę, co w tej populacji jest szczególnie problematyczne, ponieważ ponad u 85% chorych z cukrzycą typu 2 występuje nadwaga i otyłość. Dodatkowe zwiększenie masy ciała może zwiększyć oporność chorych na insulinę. Biorąc pod uwagę częstość występowania cukrzycy typu 2, jej postępującą naturę i działania niepożądane terapii dostępnych obecnie, w populacji chorych rozpatrywanej w niniejszym raporcie (dorośli z cukrzycą typu 2, u których inne produkty lecznicze zmniejszające glikemię w tym insulina stosowane razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii) istnieje potrzeba wprowadzenia nowych, skutecznych opcji terapeutycznych.

Analiza skuteczności KAN względem komparatorów wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych w tym zmiany stężenia HbA_{1c} (zmiana istotna klinicznie), masy ciała, FPG czy PPG. Zgodnie z wynikami badań przedstawionymi w raporcie, epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie rzadziej

wśród chorych stosujących KAN niż w grupie kontrolnej (porównanie z GLI+MET) lub z porównywalną częstością w obu grupach (porównanie z PLC+MET+SU, porównanie z InsGLAR+MET+SU oraz porównanie z SITA+MET+SU). Należy podkreślić, iż uniknięcie epizodów hipoglikemii jest jednym z głównych celów leczenia cukrzycy gdyż mogą one prowadzić do upośledzenia czynności mózgu, powodować wystąpienie drgawek, a nawet śpiączki i zgonu chorego. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania KAN i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jej zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa kanagliflozyny jest akceptowalny.

W związku z powyższym stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Invokana® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, u których inne produkty lecznicze zmniejszające glikemię w tym insulina stosowane razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [2020] celem analizy klinicznej dla produktu leczniczego Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (DM2, łac. *diabetes mellitus typi 2*), w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - * charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
-

- ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [1], *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [20] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [9].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;

- * charakterystyki grupy osób badanych;
- * charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- * wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- * informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- * wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [5], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews*

and Dissemination (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa kanagliflozyny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁸ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2, 3.4.2 i 3.5.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

⁸ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (cukrzyca typu 2) oraz interwencji badanej (kanagliflozyna). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL⁹).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów *MeSH* czy *Emtree – Tool* w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania. Należy podkreślić, iż synonimów poszukiwano także w zasobach internetowych, przez co ich liczba może być większa niż wyszukana wyłącznie za pomocą słowników haseł przedmiotowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej i nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

⁹ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁰ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli z cukrzycą typu 2, u których inne produkty lecznicze zmniejszające glikemię w tym insulina stosowane razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni. Chorzy rasy azjatyckiej ¹¹ .
Interwencja	Kanagliflozyna stosowana w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Invokana®</i> oraz ChPL dla metforminy (MET) i SU (pochodne sulfonilomocznika), opisanymi szczegółowo w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> .	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Komentarz: W przypadku odnalezienia publikacji dot. monoterapii i terapii skojarzonej KAN lub terapii skojarzonej z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 (ang. <i>sodium/glucose cotransporter 2</i> – kotransporter sodowo-glukozowy 2), uwzględniano wyłącznie publikacje, w których	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

¹⁰ przeglądy spełniające kryteria Cook [4]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

¹¹ z analizy wykluczono dane dla chorych rasy azjatyckiej, gdyż jak podkreślono w publikacji *Ji 2015* [120], część obserwowanych wyników leczenia może być odmienna od odnotowanych wśród chorych rasy kaukaskiej, ze względu na inne reakcje na terapię p/cukrzycową chorych z populacji azjatyckiej

	wyodrębniono wyniki i przedstawiono wnioski dot. jedynie terapii skojarzonej KAN.	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 895 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 11 publikacji.

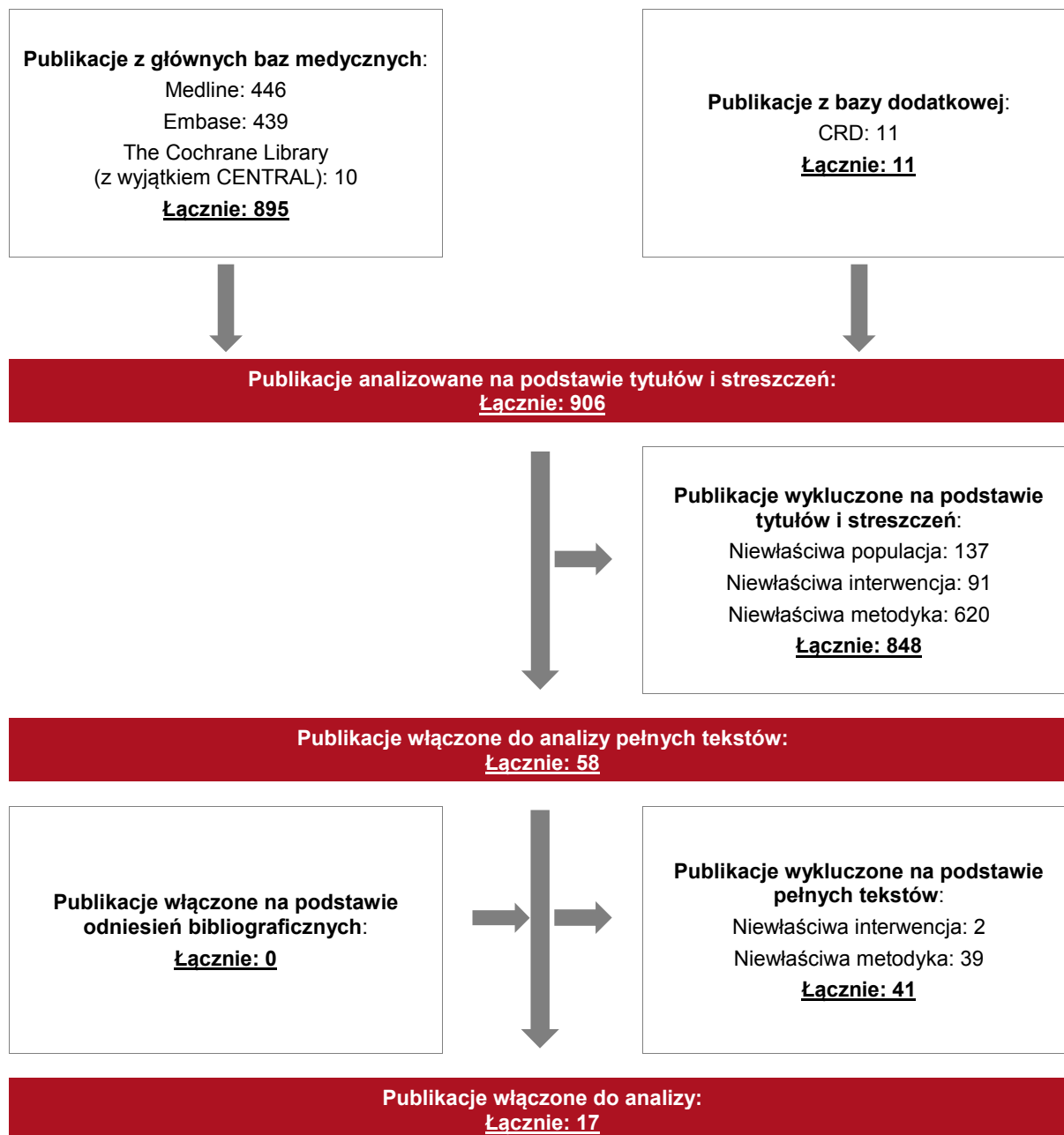
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 17 przeglądów systematycznych (*Karagiannis 2017* [29], *Molugulu 2017* [31], *Singh 2017* [39], *Nathan 2016* [32], *Schwartz 2016* [38], *Zhong 2016* [42], *CADTH 2015* [26], *Mearns 2015* [30], *Parveen 2015* [34], *Scheen 2015* [37], *Scheen 2015a* [36], *Whalen 2015* [40], *Davis 2014* [28], *Plosker 2014* [35], *Yang 2014* [41], *Nigro 2013* [33] oraz *Clar 2012* [27]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.7. Pomimo, że w niniejszym dokumencie analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w odnalezionych publikacjach przeszukanie baz przeprowadzono co najmniej rok temu (np. w styczniu 2017 r. w publikacji *Molugulu 2017*), dlatego przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Ponadto, w większości przeglądów oceniano tylko wybrane punkty końcowe, w związku z czym na ich podstawie nie jest możliwa pełna analiza skuteczności i bezpieczeństwa KAN+MET i/lub KAN+MET+SU w porównaniu z analizowanymi komparatorami w populacji docelowej.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na

diagramie PRISMA¹² (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.1

¹² ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports, URPLW MiPB oraz WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla kanagliflozyny w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli z cukrzycą typu 2, u których inne produkty lecznicze zmniejszające glikemię w tym insulina stosowane razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii.	Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni, Chorzy rasy azjatyckiej ¹³
Interwencja	Kanagliflozyna stosowana w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, zgodnie z ChPL <i>Invokana</i> ® oraz ChPL MET i SU, opisanymi szczegółowo w Analizie problemu decyzyjnego.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<u>Dla terapii dwulekowej KAN + MET</u> – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4 ¹⁴ , agonistą receptora GLP-1 ¹⁵ , innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 ¹⁶ lub agonistą PPAR-γ ¹⁷ . <u>Dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU</u> – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową lub metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów	Inna niż wymieniona.

¹³ z analizy wykluczono dane dla chorych rasy azjatyckiej, gdyż jak podkreślono w publikacji *Ji 2015* [120], część obserwowanych wyników leczenia może być odmienna od odnotowanych wśród chorych rasy kaukaskiej, ze względu na inne reakcje na terapię p/cukrzycową chorych z populacji azjatyckiej

¹⁴ ang. *dipeptidyl peptidase 4* – dipeptydylopeptydaza 4; inaczej gliptyny, np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, linagliptyna

¹⁵ ang. *glucagon-like peptide-1* – peptyd glukagonopodobny-1 np. eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd

¹⁶ ang. *sodium/glucose cotransporter 2* – kotransporter sodowo-glukozowy np. dapagliflozyna, empagliflozyna

¹⁷ ang. *peroxisome proliferator-activated receptors-γ* – receptory aktywowane proliferatorami peroksosomów-γ tj. pioglitazon

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistów PPAR-γ.</p> <p>Szczegółowy opis komparatorów (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>, stanowiącej integralną część raportu</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności poszukiwane będą badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję względem terapii całkowicie refundowanej w Polsce tj. terapii wielolekowej, w której wszystkie stosowane opcje terapeutyczne są w Polsce refundowane.</p> <p>W przypadku braku takich badań do analizy włączane będą badania porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję względem terapii częściowo refundowanej w Polsce (stanowiącej komparator dla analizowanej interwencji), a dodatkowo podjęta zostanie próba wykonania porównania pośredniego względem terapii wielolekowych całkowicie refundowanych w Polsce.</p>	
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p> <p>Komentarz: próba wykonania porównania pośredniego zostanie podjęta jedynie względem terapii wielolekowych całkowicie refundowanych w Polsce.</p>	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> * stężenie HBA_{1c} (hemoglobina glikowana); * FPG (ang. <i>fasting plasma glucose</i> – stężenie glukozy w osoczu na czczo); * częstość występowania hipoglikemii; * zmiana masy ciała i parametrów składu ciała; * zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów; * jakość życia chorych; * stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej; * profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, analizy <i>post-hoc</i> , analizy zbiorcze (ang. <i>pooled analysis</i>)
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁸) – w przypadku braku badań z grupą kontrolną.	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie	

¹⁸ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ stężenie HBA_{1c}; ⊕ FPG; ⊕ częstość występowania hipoglikemii; ⊕ zmiana masy ciała i parametrów składu ciała; ⊕ zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów; ⊕ jakość życia chorych; ⊕ stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej; ⊕ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 092 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 76 publikacji;

- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 2 280 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 komunikat;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 21 publikacji.

Do analizy włączono następujące badania randomizowane:

- ⊕ *CANTATA-SU* (publikacje *Cefalu 2013* [43], *Leiter 2015* [45] wraz z suplementami), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej KAN+MET względem GLI (glimepiryd)+MET;
- ⊕ *CANTATA-D2* (publikacja *Schernthaler 2013* wraz z suplementem [48] i erratą [47]) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem SITA (sitagliptyna)+MET+SU;
- ⊕ *CANTATA-MSU* (publikacja *Wilding 2013* [49]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem PLC (placebo) +MET+SU.

Dodatkowo, do analizy włączono publikację *EMA 2013* [44], stanowiącą źródło dodatkowych wyników do badań *CANTATA-D2* oraz *CANTATA-MSU*.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano natomiast publikację do programu badawczego *CANVAS* (publikacja *Neal 2017*) [46] wraz z suplementem, stanowiącą uzupełniające źródło danych dot. bezpieczeństwa stosowania terapii KAN. Program badawczy *CANVAS* zawiera zintegrowane dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych (*CANVAS* i *CANVAS-R*), w których uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2, u których odnotowano podwyższone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Celem programu była ocena wpływu terapii KAN na ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek oraz ogólna ocena profilu bezpieczeństwa KAN w porównaniu do PLC. Mimo, iż populacja włączona do programu *CANVAS* jest węższa niż populacja docelowa i badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, jednakże zdecydowano się ją włączyć jako uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa terapii KAN.

Zgodnie z kryteriami przyjętymi w protokole do przeglądu systematycznego, zdecydowano o przeprowadzeniu III etapu wyszukiwania badań, na podstawie których możliwe byłoby wykonanie porównania pośredniego z terapią MET+SU+InsGLAR lub MET+SU+akarbozą na podstawie badania *CANTATA-D2* i/lub badania *CANTATA-MSU*.

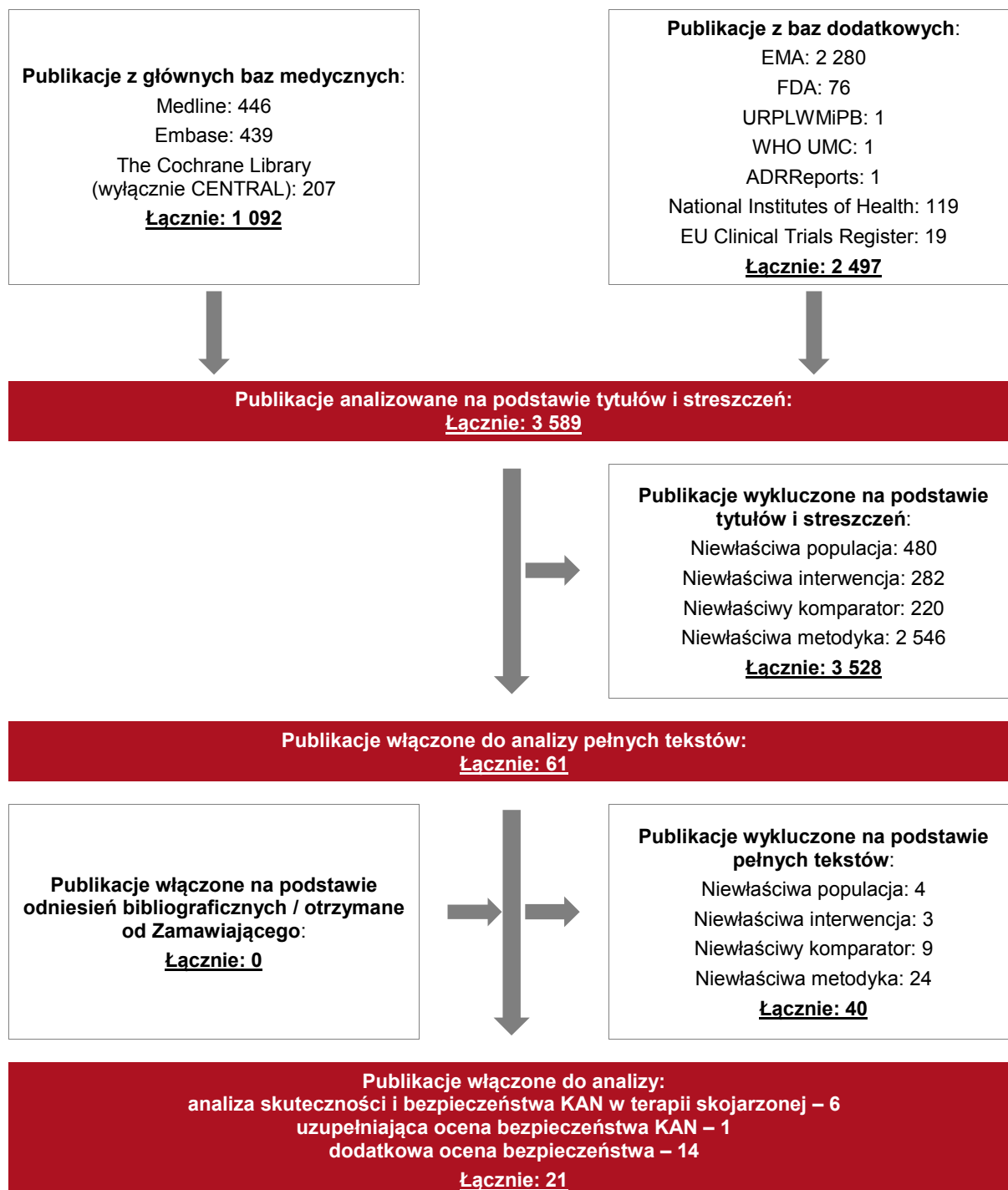
Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 6 publikacji EMA [3, 58, 59, 60, 61, 62];
- ⊕ 5 publikacji FDA [53, 54, 55, 56, 57];
- ⊕ 1 komunikat URPLW MiPB [63];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [52];
- ⊕ 1 wpis w bazie WHO UMC [51].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą zakończone (nieopublikowane) badanie kliniczne. Badanie opisano w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.2.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ*, w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Invokana® stosowanego w ramach terapii dwulekowej w skojarzeniu z MET oraz w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET+SU, należy wykonać porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktów leczniczych z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

W ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono 1 badanie bezpośrednio porównujące terapię KAN+MET względem wybranego komparatora tj. MET+SU (badanie *CANTATA-SU*). Nie odnaleziono badania randomizowanego umożliwiającego porównanie KAN stosowanej w ramach terapii trójlekowej z MET+SU z metforminą podawaną w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową. Odnaleziono jedynie badanie randomizowane porównujące bezpośrednio KAN+MET+SU z SITA+MET+SU (badanie *CANTATA-D2*) oraz badanie randomizowane porównujące bezpośrednio KAN+MET+SU z terapią nierefundowaną w Polsce tj. PLC+MET+SU (badanie *CANTATA-MSU*).

Aby umożliwić wykonanie pełnej oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatorów, zgodnie z kryteriami przyjętymi w protokole do przeglądu systematycznego, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań umożliwiających wykonanie brakującego porównania tj. porównania pośredniego skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii KAN+MET+SU vs MET+SU+insulina bazowa lub vs MET + SU + akarboza.

W III etapie wyszukiwania zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (cukrzyca typu 2) oraz do komparatora (insulina bazowa / akarboza stosowane w skojarzeniu z metforminą¹⁹). W bazach Medline i Embase wykorzystano również

¹⁹ Nie wprowadzono do strategii haseł dla drugiej terapii w skojarzeniu z którą powinna być stosowana insulina bazowa i akarboza (tj. pochodne sulfonilomocznika). Miało to na celu zachowanie czułości wyszukiwania

zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania randomizowane). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti, ot, kw, ab, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskrytor pt. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *MeSH* i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów *MeSH* czy *Emtree – Tool* w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania. Należy podkreślić, iż synonimów poszukiwano także w zasobach internetowych, przez co ich liczba może być większa niż wyszukana wyłącznie za pomocą słowników haseł przedmiotowych.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania eksperymentalne randomizowane umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2.

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli z cukrzycą typu 2, u których inne produkty lecznicze zmniejszające glikemię w tym insulina stosowane razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni, Chorzy rasy azjatyckiej ²⁰
Interwencja	Metformina stosowana w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika oraz z akarbozą. Metformina stosowana w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika oraz insuliną bazową. Szczegółowy opis komparatorów (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> , stanowiącej integralną część raportu.	Inna niż wymieniona.
Komparator	PLC+MET+SU (porównanie pośrednie przez wspólną referencję z randomizowanego badania CANTATA-MSU); SITA+MET+SU (porównanie pośrednie przez wspólną referencję z randomizowanego badania CANTATA-D2).	Inna niż wymieniona.
Punkty końcowe	Punkty końcowe zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniu odnalezionym w II etapie przeglądu m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ stężenie HBA_{1c}; ⊕ FPG; ⊕ częstość występowania hipoglikemii; ⊕ zmiana masy ciała i parametrów składu ciała; ⊕ zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów; ⊕ jakość życia chorych; ⊕ stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej; ⊕ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	Badania, w których liczebność chorych w grupie badanej i kontrolnej była zbieżna z liczebnością grup w badaniach randomizowanych zidentyfikowanych w II etapie przeglądu, na podstawie których możliwe było by wykonanie porównania pośredniego.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe.	Abstrakty konferencyjne.

3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 324 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 randomizowane otwarte / podwójnie zaślepienie²¹ badanie kliniczne *Russel-Jones 2009* [50].

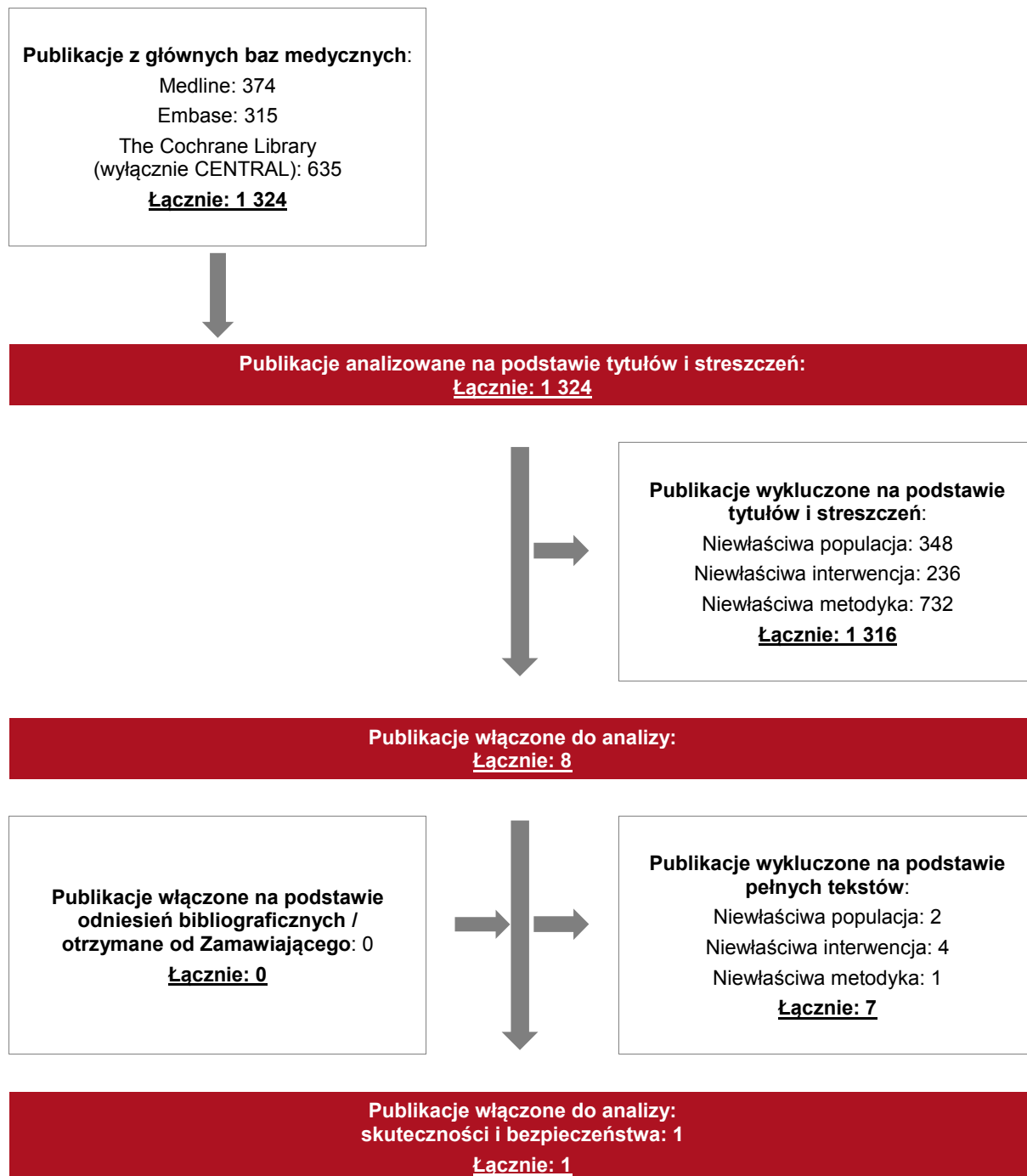
Celem badania *Russel-Jones 2009* była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LIR, InsGLAR i PLC, stosowanych w skojarzeniu z MET i pochodną sulfonilomocznika (glimepirydem). W raporcie przedstawiono z badania *Russel-Jones 2009* wyniki jedynie dla 2 grup tj. chorych otrzymujących InsGLR+MET+SU oraz chorych stosujących PLC+MET+SU.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.3.

²⁰z analizy wykluczono dane dla chorych rasy azjatyckiej, gdyż jak podkreślono w publikacji *Ji 2015* [120], część obserwowanych wyników leczenia może być odmienna od odnotowanych wśród chorych rasy kaukaskiej, ze względu na inne reakcje na terapię p/cukrzycową chorych z populacji azjatyckiej

²¹badanie otwarte (brak zaślepienia) dla InsGLAR (insulina glargine), badanie podwójnie zaślepienie dla LIR (liraglutyd) i PLC

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [4]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [21]. W załączniku 7.7 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 113 i Tabela 114).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [10] W załączniku 7.7 przedstawiono wzór skali (Tabela 115).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *Cochrane Handbook* [9]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.7 (Tabela 117).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [8] (Tabela 116 w załączniku 7.7).

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 17 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Karagiannis 2017, Molugulu 2017, Singh 2017, Nathan 2016, Schwartz 2016, Zhong 2016, CADTH 2015, Mearns 2015, Parveen 2015, Scheen 2015, Scheen 2015a, Whalen 2015, Davis 2014, Plosker 2014, Yang 2014, Nigro 2013* oraz *Clar 2012*.

Z uwagi na znaczą liczbę odnalezionych przeglądów spełniających kryteria włączenia, zdecydowano o przedstawieniu w ramach analizy jedynie wyników z przeglądów najlepszej jakości tj. przeglądów spełniających wszystkie kryteria Cook (publikacje *Molugulu 2017, Zhong 2016, CADTH 2015, Mearns 2015, Yang 2014* oraz *Clar 2012*). Pozostałe przeglądy uzyskały 4 na 5 możliwych punktów według kryteriów Cook. Jeden punkt odjęto za brak krytycznej oceny jakości badań.

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, większość publikacji zakwalifikowano do kategorii IA, z wyjątkiem przeglądów *Molugulu 2017* oraz *CADTH 2015*, zaklasyfikowanych do IB. Na podstawie skali AMSTAR 2 dokonano także oceny jakości powyższych przeglądów. Wykazano, że większość z nich charakteryzuje się niską jakością, natomiast przegląd *Molugulu 2017* uznano za przegląd o bardzo niskiej jakości (szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 7.4).

Celem przeglądów była ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN stosowanej m.in. w terapii skojarzonej, dwu- lub trójlekowej u chorych na DM2. W większości przeglądów stwierdzono, że terapia skojarzona KAN prowadzi do redukcji stężenia HbA_{1c} oraz znaczącego spadku masy ciała. Poza wystąpieniem zakażeń dróg moczowo-płciowych, KAN jest dobrze tolerowana. Ponadto, obserwowane zdarzenia niepożądane są łagodne i ustępują gdy są odpowiednio leczone.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych o najwyższej jakości i wnioski autorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Molugulu 2017</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Wyszukiwanie przeprowadzono w styczniu 2017 r. Wyszukiwano informacji od 2012 r. PubMed	Porównanie skuteczności klinicznej terapii skojarzonej z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 i MET z monoterapią MET w odniesieniu do poziomu HbA _{1c} i zmniejszenia masy ciała u chorych z niewystarczająco kontrolowanym stężeniem HbA _{1c} i masą ciała, leczonych MET.	Do analizy włączono 7 badań dla inhibitorów SGLT-2. Wykazano, że terapia skojarzona inhibitorami SGLT-2 + MET jest bardziej skuteczna w odniesieniu do redukcji HbA _{1c} i zmniejszenia masy ciała w porównaniu z monoterapią MET. Wśród trzech inhibitorów SGLT-2, takich jak dapagliflozyna, KAN i empagliflozyna, nie wykazano znacznej różnicy w odniesieniu do redukcji masy ciała.
<i>Zhong 2016</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość	Wyszukiwanie informacji od 1960 r. do 2015 r. Embase Cochrane CENTRAL PubMed Web of Science Clinical Trials Registry Platform Referencje odnalezionych publikacji	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN stosowanej u chorych na DM2.	Do analizy włączono łącznie 7 RCT ²² (w tym m.in. badania CANTATA-SU oraz CANTATA-D2). Dla terapii skojarzonej KAN + MET vs MET + GLI zaobserwowano istotną redukcję masy ciała (WMD, ang. <i>weighted mean difference</i> – różnica średnich ważonych: -4,40 (95% CI (ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności): -4,95; -3,85 dla KAN w dawce 100 mg oraz -4,70 (95% CI: -5,25; -4.15 dla KAN w dawce 300 mg). Ogółem, na podstawie badań dla KAN wykazano, że u znacznej liczby chorych zaobserwowano stężenie HbA _{1c} <7,0% w grupach leczonych KAN w porównaniu z PLC. We wszystkich badaniach wykazano, że redukcji stężenia HbA _{1c} towarzyszył znaczący spadek masy ciała. Poza wystąpieniem zakażeń dróg

²² ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>moczowo-płciowych, KAN była dobrze tolerowana. U chorych przyjmujących KAN w porównaniu z grupami kontrolnymi zaobserwowano tendencję do zwiększania zarówno cholesterolu HDL, jak i LDL oraz redukcji triglicerydów (TG). Wyników tych nie odnotowano jednak we wszystkich badaniach. Zdaje się, że KAN wpływa znacznie na poprawę wyników obserwowanych w krótkim okresie obserwacji, jednak brakuje danych dot. terapii długoterminowej.</p>
<p>CADTH 2015</p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: niska jakość</p>	<p>Wyszukiwanie przeprowadzono 20.08.2014 r., z cotygodniowymi aktualizacjami aż do 10.12.2014 r. Medline (Ovid) od 1946 r. Embase (Ovid) od 1974 r. PubMed Clinicaltrials.gov i inne bazy badań klinicznych Szara literatura (m.in. raporty HTA (ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych), wytyczne, darmowe bazy danych, przeglądarka internetowa)</p>	<p>Ocena pozytywnych i negatywnych efektów terapii KAN w skojarzeniu z MET i SU u dorosłych chorych na DM2, u których terapia skojarzona MET i SU nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii.</p>	<p>Do analizy włączono łącznie 2 RCT 3 fazy (CANTATA-D2 oraz CANTATA-MSU), w których oceniano bezpieczeństwo i skuteczność terapii skojarzonej KAN + MET + SU w populacji docelowej. Jedno 12-miesięczne badanie z aktywnym komparatorem wykazało, że terapia skojarzona z zastosowaniem KAN w dawce 300 mg raz na dobę wykazuje przewagę nad terapią SITA + MET + SU (SITA w dawce 100 mg raz na dobę) w odniesieniu do poprawy kontroli glikemii, zmniejszenia masy ciała i obniżenia skurczowego ciśnienia krwi. W kolejnym 6-miesięcznym badaniu wykazano, że terapia skojarzona KAN, zarówno w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 100 mg raz na dobę, jak i większej 300 mg dawce raz na dobę, powoduje klinicznie istotną poprawę kontroli glikemii w porównaniu z PLC. Poprawa kontroli glikemii i ciśnienia krwi obserwowana po terapii KAN została ogólnie uznana za klinicznie istotną przez organy regulacyjne i eksperta klinicznego CDR (ang. <i>canadian drug expert</i> – kanadyjski ekspert kliniczny ds. leków). Jednakże, w celu ustalenia korzystnego lub szkodliwego wpływu terapii na układ sercowo-naczyniowy, wymagane będzie opublikowanie badań długoterminowych.</p> <p>Terapia KAN wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu moczowo-płciowego oraz zwiększenia stężenia frakcji LDL (ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina o niskiej gęstości) cholesterolu. W połączeniu z SU, KAN zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				w porównaniu do PLC. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych leków przeciwhiperglykemicznych, wymagane będą dodatkowe badania i doświadczenia kliniczne, aby w pełni scharakteryzować długoterminowy profil bezpieczeństwa KAN.
Mearns 2015	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość	Wyszukiwanie do maja 2014 r. Medline Cochrane CENTRAL Clinicaltrials.gov Strony HTA Kontakt z autorami publikacji w celu odnalezienia dodatkowych wyników Referencje odnalezionych publikacji	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwhiperglykemicznych dodanych do terapii MET i SU u chorych na DM2, u których terapia skojarzona MET i SU jest nieskuteczna.	Do analizy włączono łącznie 20 badań, w tym 2 RCT oceniające terapię KAN w skojarzeniu z MET i SU (CANTATA-MSU i CANTATA-D2). W porównaniu z PLC / grupą kontrolną, wszystkie leki przeciwhiperglykemiczne obniżyły poziom HbA _{1c} . Inhibitory SGLT-2 zmniejszyły także masę ciała (1,43-2,07 kg), podczas gdy TZD (tiazolidynodiony), insulina glargine i SITA powodowały przyrost masy ciała (1,48-3,62 kg) w porównaniu z PLC lub grupą kontrolną. Inhibitory SGLT-2, rozyglitazon i liraglutyd zmniejszyły skurczowe ciśnienie krwi w porównaniu do PLC, pioglitazonu, insuliny glargine i SITA (2,41-8,88 mm Hg). Insulina glargine, TZD, liraglutyd, SITA i KAN zwiększały ryzyko hipoglikemii w porównaniu z PLC / kontrolą (RR, ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne: 1,92-7,47). Żaden z leków nie zwiększał ryzyka zakażenia dróg moczowych, jednakże KAN zwiększała ryzyko zakażenia narządów płciowych 3,9-krotnie w porównaniu z PLC / kontrolą. Podsumowując, leki przeciwhiperglykemiczne w skojarzeniu z MET i SU wykazują zróżnicowaną skuteczność i bezpieczeństwo.
Yang 2014	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość	Wyszukiwanie informacji od początkowej dostępnej daty w danej bazie do stycznia 2014 r. Medline Pubmed Embase Cochrane Library	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowego inhibitora SGLT-2 – KAN u chorych na DM2.	Do metaanalizy włączono łącznie 10 RCT porównujących KAN z PLC lub aktywnym komparatorem (m.in. badania dla terapii KAN + MET: CANTATA-SU; badania dla terapii KAN + MET + SU: CANTATA-MSU, CANTATA-D2). Wykazano, że w porównaniu z PLC, KAN powoduje znacznie większą redukcję poziomu HbA _{1c} gdy stosowana jest jako terapia dodana (WMD: -0,73; 95% CI: -0,84; -0,61, p<0,00001). Dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN, wykazano, że w porównaniu z

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>Strona FDA Clinicaltrials.gov</p>		<p>aktywnymi komparatorami, KAN istotnie statystycznie obniżyła poziom HbA_{1c} oraz przyczyniła się do redukcji masy ciała.</p> <p>Ryzyko wystąpienia hipoglikemii dla KAN w dawce 300 mg stosowanej w skojarzeniu z MET było podobne jak w grupie PLC. Częstość występowania hipoglikemii była jedynie większa w grupie KAN niż placebo, gdy stosowana była razem z SU. Odnotowane zakażenia narządów płciowych i dróg moczowych nie miały ciężkiego nasilenia. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest jeszcze słabo udokumentowane, w związku z tym istnieje potrzeba uzyskania większej ilości danych na temat efektów długoterminowych.</p>
<p>Clar 2012</p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA (tylko dla porównania dapagliflozyna vs PLC) AMSTAR 2: niska jakość</p>	<p>Wyszukiwanie przeprowadzono w październiku 2011 r., aktualizacja wyszukiwania w bazie PubMed nastąpiła w lipcu 2012 r.</p> <p>Wyszukiwano informacji od 2006 r.</p> <p>Medline Embase Cochrane Library</p> <p>Baza HTA Narodowej Służby Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Health Services HTA</i>)</p> <p>Rozszerzona wersja indeksu cytowań Instytutu Filadelfijskiego (ang. <i>Science Citation Index Expanded</i>)</p> <p>Clinicaltrials.gov, controlledtrials.com</p> <p>Abstrakty konferencyjne ADA (ang. <i>American Diabetes Association – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne</i>) i EASD (ang. <i>European Association for the Study of Diabetes –</i></p>	<p>Ocena skuteczności klinicznej leków z grupy inhibitorów SGLT-2 w terapii dwu- i trójlekowej u chorych na DM2.</p>	<p>Do analizy włączono łącznie 7 RCT. Ogółem stwierdzono, że inhibitory SGLT-2 są skuteczne w odniesieniu do redukcji poziomu HbA_{1c} u chorych na DM2. Na podstawie włączonego badania dla KAN stosowanej w terapii skojarzonej z MET stwierdzono, że po 12 tygodniach terapii KAN można obserwować wyższą redukcję poziomu HbA_{1c} w porównaniu z terapią SITA + MET (aż do 0,21%). Zarówno dapagliflozyna, jak i KAN powodują spadek masy ciała (WMD, odpowiednio dla dapagliflozyny i KAN: -1,81 kg i -2,3 kg w porównaniu z PLC).</p> <p>U chorych przyjmujących inhibitory SGLT-2 częściej obserwuje się zakażenia dróg moczowych oraz rodnych, przy czym zakażenia te są łagodne i ustępują odpowiednio leczone.</p> <p>Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań określających wpływ terapii inhibitorami SGLT-2 na bezpieczeństwo oraz badań długoterminowych.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Europejskie Stowarzyszenie ds. badań nad cukrzycą Strony FDA, EMA Referencje odnalezionych publikacji		

3.8. Włączone badania pierwotne

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Terapia dwulekowa

Badanie *CANTATA-SU*

Do analizy włączono 1 randomizowane, zaślepienie²³, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie *CANTATA-SU*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo KAN (w dawce 100 mg lub 300 mg) stosowanej w skojarzeniu z MET, w porównaniu z terapią 2-lekową w ramach, której chorzy otrzymywali GLI + MET.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *CANTATA-SU* miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności interwencji badanej względem kontrolnej (hipoteza *non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego – zmiany stężenia HbA_{1c} w 52. tyg. Jeżeli w badaniu wykazano hipotezę *non-inferiority*, protokół zakładał stopniowe testowanie wyższej skuteczności badanej interwencji względem grupy kontrolnej (hipoteza *superiority*).

Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Badanie składało się z II etapów – głównego, w którym obserwacja chorych była prowadzona przez okres od 0 do 52. tygodnia oraz etapu przedłużonego, w którym chorych obserwowano przez kolejne 52 tygodnie. Łącznie okres obserwacji chorych w badaniu *CANTATA-SU* wynosił 104 tygodnie.

W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, u których stężenie HbA_{1c} wynosiło 7,0-9,5% (53-80 mmol/mol) i u których stosowano ustabilizowaną terapię MET (≥2000 mg/dobę lub ≥1500 mg/dobę, w przypadku nietolerancji wyższych dawek) przez co najmniej 10 tygodni przed kwalifikacją. Liczebność populacji w badaniu *CANTATA-SU* była wysoka

²³ pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania; podwójnie zaślepienie – od 2 tyg. badania

i wynosiła odpowiednio 483 osoby w grupie otrzymującej terapię KAN (100 mg) + MET, 485 osób w grupie stosującej KAN (300 mg) + MET oraz 482 osoby w grupie kontrolnej.

W grupach badanych chorzy otrzymywali terapię 2-lekową składającą się z KAN (w dawce 100 mg lub 300 mg) oraz metforminy. Dawkę KAN zwiększano metodą miareczkowania. W grupie kontrolnej chorzy otrzymywali zaś schemat GLI + MET. GLI podawano w dawce początkowej 1 mg do maksymalnej dawki 6 lub 8 mg (w zależności od maksymalnej dawki zarejestrowanej w kraju, w którym mieścił się dany ośrodek badawczy). GLI miareczkowano do wyższej dawki po ≥ 2 tyg. stosowania określonej dawki, pod warunkiem spełnienia przez chorych określonych kryteriów ($\geq 50\%$ pomiarów SMBG (ang. *self monitoring of blood glucose* – samodzielne monitorowanie poziomu glukozy we krwi) wynoszących $>6,0$ mmol/l (108 mg/dl), brak epizodów hipoglikemii w ciągu 2 tygodni poprzedzających wizytę w klinice lub kontakt telefoniczny). Zwiększenie dawki mogło odbyć się w dowolnym momencie badania.

Podczas podwójnie zaślepionego etapu badania chorzy mogli stosować leczenie wspomagające tj. glikemiczną terapię ratunkową pioglitazonem.

Terapia trójlekowa

W II etapie analizy włączono dwa badania randomizowane, podwójnie zaślepione w głównym etapie badania (*CANTATA-MSU* oraz *CANTATA-D2*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo KAN+MET+SU względem PLC+MET+SU (badanie *CANTATA-MSU*) lub SITA+MET+SU (badanie *CANTATA-D2*). Ponadto, w III etapie analizy włączono randomizowane badanie *Russel-Jones 2009* (wykorzystane do wykonania porównania pośredniego), którego celem była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LIR, InsGLAR i PLC, stosowanych w skojarzeniu z MET i pochodną sulfonilomocznika (glimepirydem). W raporcie przedstawiono wyniki jedynie dla 2 grup z tego badania tj. chorych otrzymujących InsGLR+MET+SU oraz chorych stosujących PLC+MET+SU. W badaniu *Russel-Jones 2009* podwójne zaślepienie zastosowano w odniesieniu do LIR i PLC, natomiast nie było ono zaślepienie w stosunku do InsGLAR oraz metforminy i glimepirydu.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *CANTATA-MSU* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Z kolei, w badaniu *CANTATA-D2* miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności interwencji badanej względem kontrolnej (hipoteza *non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego – zmiany stężenia HbA_{1c} w 52. tyg. Jeżeli w badaniu wykazano hipotezę *non-inferiority*, protokół zakładał stopniowe testowanie wyższej skuteczności badanej interwencji

względem grupy kontrolnej (hipoteza *superiority*). Badanie *Russel-Jones 2009* zostało zaprojektowane w celu wykazania nie mniejszej skuteczności interwencji badanej względem kontrolnej (hipoteza *non-inferiority*) dla porównania LIR vs InsGLAR oraz wykazania przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*) dla porównania LIR vs PLC w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiana stężenia HbA_{1c} w 26 tygodniu badania, względem wartości początkowych).

Wszystkie badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na maksymalne spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Terapię w badaniu *CANTATA-MSU* stanowiła KAN w dawce 100 lub 300 mg podawana raz dziennie, rano, przed pierwszym posiłkiem dnia wraz ze stałymi dawkami MET i SU, chyba, że korekta była klinicznie wymagana. W grupie kontrolnej schemat stosowania terapii skojarzonej z PLC był analogiczny jak w grupie badanej. Dopuszczalne było zastosowanie insuliny w ramach terapii ratunkowej. W badaniu *CANTATA-D2* chorzy stosowali terapię skojarzoną KAN w dawce 300 mg raz dziennie lub SITA w dawce 100 mg raz dziennie, razem z MET i SU. Niedozwolone było stosowanie glikemicznej terapii ratunkowej. Z kolei, w badaniu *Russel-Jones 2009* terapię stanowił LIR (podawany w pierwszym tygodniu w dawce 0,6 mg, w drugim 1,2 mg, a począwszy od 3. przez kolejne 24 tygodnie w dawce 1,8 mg, raz dziennie, w dowolnej porze dnia), InsGLAR (podawana raz dziennie; wstrzykiwana dawka była indywidualnie dobierana dla każdego chorego). Ponadto, część chorych stosowało PLC, które podawane było w objętościach odpowiadających LIR. Leczenie wspomagające w badaniu stanowił glimepryd oraz metformina.

We wszystkich trzech badaniach uczestniczyli dorośli chorzy na cukrzycę typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią mimo stosowania przeciwcukrzycowej terapii doustnej (głównie MET i SU).

Liczebność populacji w obu badaniach była stosunkowo wysoka. W badaniu *CANTATA-MSU* wynosiła 157 chorych w grupie KAN (100 mg)+MET+SU oraz po 156 w grupach KAN (300 mg)+MET+SU i PLC+MET+SU. W badaniu *CANTATA-D2*, 377 chorych przydzielono do grupy KAN (300 mg)+MET+SU, a 378 chorych do terapii SITA+MET+SU. Natomiast liczebność w badaniu *Russel-Jones 2009* wynosiła 230 chorych w grupie LIR+MET+SU, 232 chorych w grupie InsGLAR+MET+SU oraz 114 chorych w grupie PLC+MET+SU.

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa KAN

Dodatkowo, w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa w raporcie przedstawiono wyniki z programu badawczego CANVAS, zawierającego zintegrowane dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych (CANVAS i CANVAS-R).

Badanie to miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności interwencji badanej względem kontrolnej (hipoteza *non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego – oceny ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, wśród chorych stosujących KAN. Jeżeli w badaniu wykazano hipotezę *non-inferiority*, protokół zakładał stopniowe testowanie wyższej skuteczności badanej interwencji względem grupy kontrolnej (hipoteza *superiority*). Program badawczy CANVAS został zaklasyfikowany do kategorii IIA wg klasyfikacji AOTMiT. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Uczestnicy badania CANVAS otrzymali KAN w dawce 100 lub 300 mg, a uczestnicy badania CANVAS-R otrzymali KAN, początkowo w dawce 100 mg na dobę, z ewentualnym zwiększeniem do 300 mg, począwszy od tygodnia 13. Łącznie 71,4% uczestników badania CANVAS-R w grupie KAN dostało zwiększoną do 300 mg dawkę leku. Leczenie wspomagające w badaniu stanowiły inne odpowiednie (stosowane wcześniej) terapie podawane w celu regulowania stężenia cukru we krwi i ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (zgodnie z najlepszą praktyką danego ośrodka badawczego).

W programie CANVAS uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2, ze stężeniem HbA_{1c} od 7,0% do ≤10,5% podczas badania przesiewowego i z podwyższonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej.

Wstępną charakterystykę włączonych do analizy badań pierwotnych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.5).

Tabela 5.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
CANTATA-SU	RCT, zaślepione (pojedynczo zaślepione – pierwsze 2 tyg. badania; podwójnie zaślepione – od 2 tyg. badania); IIA; <i>noninferiority</i>	Jadad: 5/5	Etap główny: 0.-52. tyg.; Etap przedłużony: 52.-104. tyg.; Łącznie 104 tyg.	Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, u których stężenie HbA _{1c} wynosiło 7,0-9,5% (53-80 mmol/mol) i u których stosowano ustabilizowaną terapię MET (≥2000 mg/dobę lub ≥1500 mg/dobę, w przypadku nietolerancji wyższych dawek), przez co najmniej 10 tygodni przed kwalifikacją.	Grupa badana KAN (100 mg) + MET: N=483 (mITT ²⁴) Grupa badana KAN (300 mg) + MET: N=485 (mITT) Grupa kontrolna GLI + MET: N=482 (mITT)	<u>KAN (100 mg lub 300 mg)+MET</u> Dawkę KAN zwiększano metodą miareczkowania.	<u>GLI+MET</u> GLI podawano w dawce początkowej 1 mg do maksymalnej dawki 6 lub 8 mg (w zależności od maksymalnej dawki zarejestrowanej w kraju, w którym mieścił się dany ośrodek badawczy). GLI miareczkowano do wyższej dawki po ≥2 tyg. stosowania określonej dawki, pod warunkiem spełnienia przez chorych określonych kryteriów ²⁵

²⁴ ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

²⁵ ≥50% pomiarów SMBG wynoszących >6,0 mmol/l (108 mg/dl), brak epizodów hipoglikemii w ciągu 2 tygodni poprzedzających wizytę w klinice lub kontakt telefoniczny

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>Leczenie wspomagające: glikemiczna terapia ratunkowa – podczas podwójnie zaślepionego etapu badania, leczenie pioglitazonem rozpoczynano u chorych, u których zastosowano maksymalną dawkę badanego leku oraz spełniali odpowiednie kryteria²⁶</p>	
CANTATA-D2	RCT, zaślepione (pojedynczo zaślepione – pierwsze 2 tyg. badania; podwójnie zaślepione – od 3 tyg. badania); IIA; <i>noninferiority</i>	Jadad: 5/5	Etap główny: 0.-52. tyg. Łącznie 52 tyg.	Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, poddani stałej terapii metforminą i pochodną sulfonylomocznika w maksymalnej lub prawie maksymalnej dawce.	<p>Grupa badana KAN (300 mg) + MET+SU: N=377 (mITT)</p> <p>Grupa kontrolna SITA+MET+SU: N=378 (mITT)</p>	<p><u>KAN (300 mg)+MET+SU</u> KAN podawana raz dziennie.</p>	<p><u>SITA (100 mg)+MET+SU</u> SITA podawana raz dziennie.</p>
						<p>Leczenie wspomagające: w badaniu nie dopuszczano stosowania glikemicznej terapii ratunkowej.</p>	

²⁶ FPG >15,0 mmol/l od dnia 1. do tygodnia 6.; FPG >13,3 mmol/l od tygodnia 6. do tygodnia 12.; FPG >11,1 mmol/l od tygodnia 12. do tygodnia 26.; HbA_{1c} >8,0% od tygodnia 26. do tygodnia 104.; HbA_{1c} >7,0% i ≤8,0% od tygodnia 52., jeśli sponsor uznał, że jest to konieczne u chorego w celu osiągnięcia docelowej glikemii

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
CANTATA-MSU	RCT, zaślepione (pojedynczo zaślepione – pierwsze 2 tyg. badania; podwójnie zaślepione – od 3 tyg. badania); IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Etap główny: 0.-26. tyg.; Etap przedłużony: 27.-52. tyg.; łącznie 52 tyg.	Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA _{1c} ≥7,0% do ≤10,5%) przy maksymalnych lub prawie maksymalnych skutecznych dawkach metforminy i pochodnych sulfonilomocznika.	<p>Grupa badana KAN (100 mg) + MET + SU: N=157 (mITT)</p> <p>Grupa badana KAN (300 mg) + MET + SU: N=156 (mITT)</p> <p>Grupa kontrolna PLC + MET + SU: N=156 (mITT)</p>	<p><u>KAN (100 lub 300 mg)+MET+SU</u> KAN w dawce 100 mg lub 300 mg raz dziennie, rano, przed pierwszym posiłkiem dnia wraz ze stałymi dawkami MET i SU, chyba, że korekta była klinicznie wymagana.</p>	<p><u>PLC+MET+SU</u> PLC raz dziennie, rano, przed pierwszym posiłkiem dnia wraz ze stałymi dawkami MET i SU, chyba, że korekta była klinicznie wymagana.</p>
						<p>Leczenie wspomagające: w 26-tygodniowym głównym okresie badania, wprowadzano <u>ratunkową terapię insuliną</u>, jeśli FPG wynosiło >15,0mmol/l po 1. dniu do 6. tygodnia; >13,3 mmol/l między 6. i 12. tygodniem i >11,1 mmol/l między 12. i 26. tygodniem oraz jeśli stężenie HbA_{1c} wynosiło >8,0% po 26. tygodniu badania.</p>	
Russel-Jones 2009	RCT, zaślepione (podwójne zaślepienie dla LIR i PLC; dla	Jadad: 5/5	Maksymalnie 36 tygodni (2 tygodnie badania	Dorośli, chorzy na cukrzycę typu 2.,	Grupa badana LIR + MET + SU:	<u>LIR</u> w pierwszym tygodniu w dawce 0,6 mg, w drugim 1,2 mg, a	<u>InsGLAR</u> raz dziennie; dawka była

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	InsGLAR brak zaślepienia, metformina i glimepyrd bez zaślepienia); IIA; <i>non-inferiority / superiority</i>		przesiewowego, 6 tyg. etap <i>run-in</i> (3 tygodnie eskalacji dawki, 3 tygodnie podtrzymującego leczenia), 26 tygodni leczenia lekami badanymi (etap główny), 1 tydzień okresu obserwacji)	leczeni OGLA ²⁷ przez ≥3 miesiące przed badaniem przesiewowym, ze stężeniem HbA _{1c} 7,5-10,0% przy monoterapii OGLA lub 7,0-10,0% przy terapii skojarzonej OGLA, z BMI ²⁸ ≤45 kg/m ² , leczeni glimepyrdem (4 mg) i metforminą (2 g) przez co najmniej 3 tyg. oraz z FPG 7,5-12,8 mmol/l po 6. tyg. okresu wprowadzającego.	N=230 (ITT ²⁹) Grupa kontrolna InsGLAR + MET + SU: N=232 (ITT) Grupa kontrolna PLC + MET + SU: N=114 (ITT)	począwszy od 3. przez kolejne 24 tygodnie w dawce 1,8 mg, raz dziennie, w dowolnej porze dnia.	dobierana indywidualnie. Początkowo dawka insuliny była liczbowo równa najwyższej wartości FPG, wyrażonej w mmol/l w ciągu 7 ostatnich dni. Przez pierwsze 8 tygodni, FPG było mierzone dwa razy w tygodniu. Po tym okresie, częstość monitorowania i zmiany dawki była ustalana przez lekarza, ale wymaganym minimum było dokonanie rewaluacji w 12. i 18. tygodniu. PLC podawane było w objętościach

²⁷ ang. *oralglucose-lowering drugs* – doustne leki obniżające stężenie glukozy

²⁸ ang. *Body Mass Index* – wskaźnik masy ciała

²⁹ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
							odpowiadających LIR.
						<p>Leczenie wspomagające: chorzy przyjmowali stałe dawki glimeprydu w dawce 4 mg dziennie oraz metforminy w dawce 2 g dziennie. Możliwa była redukcja dawki glimeprydu do 2 mg dziennie, jeśli wymagały tego występujące zdarzenia niepożądane lub hipoglikemia.</p>	
Program badawczy CANVAS	Zintegrowane dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych wieloośrodkowych, międzynarodowych badań klinicznych (CANVAS i CANVAS-R); IIA; <i>non-inferiority</i>	Jadad: 5/5	Średnia: 188,2 tyg.	Chorzy na cukrzycę typu 2, ze stężeniem HbA _{1c} od 7,0% do ≤10,5% podczas badania przesiewowego, z podwyższonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej.	Grupa badana KAN N=5 795 Grupa kontrolna PLC N=4 347	<p><u>Uczestnicy badania CANVAS:</u> KAN w dawce 100 lub 300 mg.</p> <p><u>Uczestnicy badania CANVAS-R:</u> KAN, początkowo w dawce 100 mg na dobę, z ewentualnym zwiększeniem do 300 mg, począwszy od tygodnia 13.</p> <p>Łącznie 71,4% uczestników badania CANVAS-R w grupie KAN dostało</p>	<u>PLC</u>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						zwiększoną do 300 mg dawkę.	
						<p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli otrzymać inne odpowiednie (stosowane wcześniej) terapie w celu regulowania stężenia cukru we krwi i ryzyka sercowo-naczyniowego (zgodnie z najlepszą praktyką danego ośrodka badawczego).</p>	

3.8.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy, kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- ⊕ stężenie HbA_{1c} (zmiana względem wartości początkowych i częstość występowania stężenia docelowego);
- ⊕ zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana masy ciała względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych;
- ⊕ epizody hipoglikemii;
- ⊕ zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej;
- ⊕ profil bezpieczeństwa (zgony, działania i zdarzenia niepożądane, parametry laboratoryjne).

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (NNT, ang. *number needed-to-treat*) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W badaniach *CANTATA-SU*, *CANTATA-D2*, *CANTATA-MSU* i *Russel-Joness 2009* pierwszorzedowym punktem końcowym była zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych.

Pierwszorzędownym złożonym punktem końcowym w programie *CANVAS* była ocena ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, wśród chorych stosujących KAN.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 6) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 7).

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających ich wykorzystanie w analizie, w Tabeli 6 oznaczano go jako nie oceniany.

Tabela 6.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	CANTATA-SU	CANTATA-D2	CANTATA-MSU	Russel-Jones 2009	CANVAS
Skuteczność					
Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 0-52. tyg. i 0-104 tyg.	Oceniano w czasie 52. tyg.	Oceniano w czasie 26 tyg. i 52. tyg.	Oceniano w czasie 26 tyg.	Nie oceniano.
Docelowe stężenie HbA _{1c}	Oceniano w czasie 0-52. tyg. i 0-104 tyg.	Oceniano w czasie 52. tyg.	Oceniano w czasie 26 tyg. i 52. tyg.	Oceniano w czasie 26 tyg.	Nie oceniano.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 0-52. tyg. i 0-104 tyg.	Oceniano w czasie 52. tyg.	Oceniano w czasie 26 tyg. i 52. tyg.	Nie oceniano.	Nie oceniano.
Zmiana stężenia PPG ³⁰ względem wartości początkowych	Nie oceniano.	Oceniano w czasie 52. tyg.	Oceniano w czasie 26 tyg.	Nie oceniano.	Nie oceniano.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 0-52. tyg. i 0-104 tyg.	Oceniano w czasie 52. tyg.	Oceniano w czasie 26 tyg. i 52. tyg.	Oceniano w czasie 26 tyg.	Nie oceniano.
Zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 0-52. tyg.	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Nie oceniano.
Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 0-52. tyg. i 0-104 tyg.	Oceniano w czasie 52. tyg.	Oceniano w czasie 26 tyg. i 52. tyg.	Nie oceniano.	Nie oceniano.
Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 0-52. tyg. i 0-104 tyg.	Oceniano w czasie 52. tyg.	Oceniano w czasie 26 tyg. i 52. tyg.	Nie oceniano.	Nie oceniano.
Stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów	Oceniano w czasie 0-104 tyg.	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Nie oceniano.	Nie oceniano.

³⁰ ang. *postprandial glucose* – stężenie glukozy poposiłkowej

Punkt końcowy	CANTATA-SU	CANTATA-D2	CANTATA-MSU	Russel-Jones 2009	CANVAS
Epizody hipoglikemii	Oceniano w czasie 0-52. tyg. i 0-104 tyg.	Oceniano w czasie 52. tyg.	Oceniano w czasie 52. tyg. i w fazie przedłużonej (26.-52. tyg.)	Oceniano w czasie 26 tyg.	Nie oceniano.
Zastosowanie terapii ratunkowej	Oceniano w czasie 0-52. tyg. i 0-104 tyg.	Nie oceniano.	Oceniano w czasie 0-52. tyg.	Nie oceniano.	Nie oceniano.
Bezpieczeństwo					
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 0-52. tyg. i 0-104 tyg.	Oceniano w czasie 52. tyg.	Oceniano w czasie 52. tyg. i w fazie przedłużonej (26.-52. tyg.)	Oceniano w czasie 26 tyg.	Oceniano w czasie 188,2 tyg

Tabela 7.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań CANTATA-SU, CANTATA-D2, CANTATA-MSU, Russel Jones-2009 oraz programu badawczego CANVAS

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena skuteczności				
HbA_{1c}	<i>CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)</i>	Zmiana stężenia HbA _{1c} w 52. tyg. względem wartości początkowych stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Zmianę tę oceniano także w 104. tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy). Oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowe stężenie HbA _{1c} , tzn. wynoszące mniej niż 7,0% lub 6,5% po 52 (dodatkowy punkt końcowy) i 104 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).		Odsetek HbA _{1c} to wskaźnik wyrównania cukrzycy. Jego wartość odzwierciedla stężenia glukozy we krwi z ostatnich 3 miesięcy. Stężenie HbA _{1c} jest najlepszym wskaźnikiem oceny długoterminowej kontroli glikemii. Punkty końcowe dotyczące oceny HbA _{1c} traktowane są jako surogaty, jednak większość badań klinicznych u chorych na cukrzycę przedstawia wyniki dla tych punktów a nie punktów końcowych istotnych klinicznie. Według zaleceń EMA oznaczenie HbA _{1c} jest zaakceptowanym wskaźnikiem całkowitej, długoterminowej kontroli stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2017 r. ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA _{1c} powinien wynosić ≤7%. Wyniki pierwotnych badań klinicznych oraz metaanaliz wskazują na istnienie zależności między poprawą stężenia HbA _{1c} i zmianą wartości dla punktów końcowych istotnych dla chorego, zwłaszcza w odniesieniu do częstości występowania powikłań naczyniowych [6,19]. Zmiana stężenia HbA _{1c} o 0,5% uważana jest za istotną klinicznie [15].
	<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>	Zmiana stężenia HbA _{1c} w 26. tyg. względem wartości początkowych stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Zmianę tę oceniano także w 52. tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy). Oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowe stężenie HbA _{1c} , tzn. wynoszące mniej niż 7,0% po 26 i 52 tygodniach leczenia.		
	<i>CANTATA-D2 (Schernthaner 2013)</i>	Zmiana stężenia HbA _{1c} w 52. tyg. względem wartości początkowych stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. W badaniu oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowe stężenie HbA _{1c} , tzn. wynoszące mniej niż 7,0% lub 6,5% po 52 tyg. (drugorzędowy punkt końcowy).		
	<i>Russel-Jones 2009</i>	Zmiana stężenia HbA _{1c} w 26. tyg. względem wartości początkowych stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowe stężenie HbA _{1c} , tzn. wynoszące mniej niż 7,0% (drugorzędowy punkt końcowy). Stężenie HbA _{1c} mierzono przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej zgodnie z		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		certyfikowanym Narodowym programem normalizacji hemoglobiny glikowanej.		
FPG	<i>CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)</i>	W badaniu oceniano zmianę FPG względem wartości początkowych po 52 (dodatkowy punkt końcowy) i 104 tygodniach leczenia (drugorzędowy punkt końcowy).	Podwyższenie wartości FPG względem wartości początkowych oznacza mniejszą skuteczność leczenia.	Punkty końcowe dotyczące oceny FPG traktowane są jako surogaty, jednak większość badań klinicznych u chorych na cukrzycę przedstawia wyniki dla tych punktów. Zasadność oceny FPG w przypadku kontroli metabolicznej w cukrzycy jest dobrze udokumentowana i w opinii EMA powinna stanowić drugorzędowy punkt końcowy [6]. Według PTD prawidłowa glikemia na czczo powinna mieścić się w zakresie 70-99 mg/dl [19]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>	W badaniu oceniano zmianę FPG względem wartości początkowych po 26 i 52 tygodniach leczenia (drugorzędowy punkt końcowy).		
	<i>CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)</i>	W badaniu oceniano zmianę FPG względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia (drugorzędowy punkt końcowy).		
PPG	<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>	W badaniu oceniano zmianę PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych po 26 tygodniach leczenia (drugorzędowy punkt końcowy).	Im mniejszy wzrost stężenia glukozy po posiłku tym lepsza kontrola glikemii, a więc większa skuteczność leczenia.	Podwyższone stężenie glukozy po posiłku może przyczyniać się do niezadowolającej kontroli glikemii i zwiększać ryzyko rozwoju powikłań mikroangiopatycznych. Oznaczanie stężenia glukozy 2 godziny po rozpoczęciu posiłku jest postępowaniem praktycznym, a wynik pomiaru zazwyczaj jest zbliżony do wartości maksymalnej u chorych na cukrzycę i zapewnia właściwą ocenę. Punkty końcowe dotyczące oceny PPG traktowane są jako surogaty, jednak większość badań klinicznych u chorych na cukrzycę przedstawia wyniki dla PPG. Zasadność oceny PPG w przypadku kontroli metabolicznej w cukrzycy jest dobrze udokumentowana [17, 13]. Nie odnaleziono informacji odnośnie istotnej klinicznie zmiany PPG.
	<i>CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)</i>	W badaniu oceniano zmianę PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia (drugorzędowy punkt końcowy).		
Masa ciała	<i>CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)</i>	W badaniu oceniano zmianę masy ciała względem wartości początkowych po 52 i 104 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy). Dla okresu obserwacji równego 52 tyg., analizę wykonano także dla podgrupy chorych, u których	Im mniejszy przyrost masy ciała w czasie leczenia, tym większa skuteczność leczenia.	Według EMA u chorych na cukrzycę prowadzących farmakologiczną kontrolę poziomu glikemii często występuje przyrost masy ciała. Dlatego też w badaniach klinicznych ocenie powinna podlegać zmiana

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		przeprowadzono ocenę składu ciała (tj. wartości dot. zawartości składników mineralnych kości, ocenę tkanki tłuszczowej i tkanki beztłuszczowej).		wskaźnika masy ciała, zwłaszcza w przypadku chorych na cukrzycę typu 2 [6]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	CANTATA-MSU (Wilding 2013)	W badaniu oceniano zmianę masy ciała względem wartości początkowych po 26 i 52 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).		
	CANTATA-D2 (Scherthauer 2013)	W badaniu oceniano zmianę masy ciała względem wartości początkowych po 52 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).		
	Russel-Jones 2009	W badaniu oceniano zmianę masy ciała względem wartości początkowych po 26 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).		
Parametry składu ciała	CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)	<p>W badaniu oceniano zmianę parametrów składu ciała względem wartości początkowych po 52 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> * za pomocą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (BioClinica, Newtown, PA, USA; oceny dokonywała 1 firma) oceniano masę całkowitej tkanki tłuszczowej (suma całkowitego pomiaru zawartości tłuszczu, tkanki beztłuszczowej oraz składu mineralnego kości wyrażona w procentach), beztłuszczową masę ciała oraz zawartość procentową tkanki tłuszczowej; * za pomocą tomografii komputerowej oceniano zawartość podskórnej tkanki tłuszczowej, zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej oraz wskaźnik zawartości podskórnej/trzewnej tkanki tłuszczowej. <p>Analizę wykonano dla podgrupy chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała.</p>	Im mniejszy przyrost parametrów składu ciała, przede wszystkim masy tkanki tłuszczowej w czasie leczenia, tym większa skuteczność leczenia.	U chorych z dużą ilością trzewnej tkanki tłuszczowej częściej obserwuje się upośledzony metabolizm glukozy niż u chorych z większą masą podskórnej tkanki tłuszczowej. Nawet chorzy bez stwierdzonej otyłości z wysokim trzewnym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej mają upośledzony metabolizm glukozy [16]. Redukcja tkanki tłuszczowej, która prowadzi do zmniejszenia masy ciała może pozytywnie wpływać na jakość życia chorych, powoduje satysfakcję z terapii i motywuje chorych do dalszego stosowania leków [23]. U chorych na DM2, gromadzenie się trzewnej tkanki tłuszczowej ma istotny negatywny wpływ na kontrolę glikemii poprzez zmniejszenie wrażliwości na insulinę i zwiększenie glukoneogenezy [7]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
Cięśnienie krwi i puls	CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)	Dla okresu obserwacji równego 52 (dodatkowy punkt końcowy) oraz 104 tyg. (drugorzędowy punkt końcowy) oceniano zmiany względem wartości początkowych parametrów tj. skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz puls.	Im mniejszy wzrost ciśnienia krwi i pulsu, tym większa skuteczność leczenia.	Według EMA parametry związane m.in. z ciśnieniem krwi powinny podlegać ocenie u chorych na cukrzycę, gdyż mogą one służyć ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CANTATA-MSU (Wilding 2013)	W badaniu oceniano zmianę parametrów tj. skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz puls, względem wartości początkowych po 26 i/lub 52 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).		naczyniowych [6]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	CANTATA-D2 (Scherthauer 2013)	W badaniu oceniano zmianę parametrów tj. skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz puls, względem wartości początkowych po 52 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).		
Stężenie lipidów i insuliny	CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)	Dla okresu obserwacji równego 52 (dodatkowy punkt końcowy) oraz 104 tyg. (drugorzędowy punkt końcowy) oceniano zmiany względem wartości początkowych parametrów tj. stężenie trójglicerydów, cholesterolu LDL i HDL (ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteina o wysokiej gęstości), wskaźnik cholesterolu LDL/HDL, stężenie cholesterolu innego niż HDL, stężenie insuliny.	Im mniejszy wzrost trójglicerydów, cholesterolu LDL, wskaźnika cholesterolu LDL/HDL, cholesterolu innego niż HDL oraz insuliny, tym większa skuteczność leczenia. Im większy wzrost cholesterolu HDL, tym większa skuteczność leczenia.	Według EMA parametry związane m.in. z poziomem lipidów powinny podlegać ocenie u chorych na cukrzycę, gdyż mogą one służyć ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [6]. Wzrost cholesterolu LDL, trójglicerydów, przy równoczesnym spadku cholesterolu HDL może prowadzić do wystąpienia miażdżycy tętnic [24]. Hiperinsulinemia z kolei może prowadzić do wystąpienia choroby wieńcowej [2]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	CANTATA-MSU (Wilding 2013)	W badaniu oceniano zmiany względem wartości początkowych parametrów tj. stężenie trójglicerydów, cholesterolu LDL i HDL, wskaźnik cholesterolu LDL/HDL, stężenie cholesterolu innego niż HDL, względem wartości początkowych po 26 i 52 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).		
	CANTATA-D2 (Scherthauer 2013)	W badaniu oceniano zmiany względem wartości początkowych parametrów tj. stężenie trójglicerydów, cholesterolu LDL i HDL, wskaźnik cholesterolu LDL/HDL, stężenie cholesterolu innego niż HDL, względem wartości początkowych po 52 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).		
Leki modyfikujące stężenie lipidów	CANTATA-SU (Leiter 2015)	W badaniu oceniano częstość stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów dla 104 tyg. badania.	Im mniejsza konieczność stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów, tym większa skuteczność leczenia.	Konieczność stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów występuje zazwyczaj u chorych, u których sama dieta, modyfikacja stylu życia oraz terapia lekami przeciwcukrzycowymi nie prowadzi do redukcji stężenia lipidów. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Epizody hipoglikemii	<i>CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)</i>	<p>W badaniu oceniano udokumentowane epizody hipoglikemii oraz epizody hipoglikemii o ciężkim nasileniu po 52 i 104 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).</p> <p>Udokumentowane epizody hipoglikemii obejmowały epizody udokumentowane biochemicznie (równoczesne stężenie glukozy określone na podstawie krwi pobranej z palca lub stężenie glukozy w osoczu krwi równe 3,9 mmol/l (70 mg/dl) z współwystępującymi objawami lub bez) oraz epizody o ciężkim nasileniu (tj. wymagające pomocy innej osoby lub powodujące napad drgawkowy lub utratę świadomość).</p>	<p>Im mniejsza częstość występowania epizodów hipoglikemii, tym większe bezpieczeństwo leczenia i mniejsze ryzyko rozwoju powikłań.</p>	<p>Jednym z głównych celów leczenia cukrzycy jest uniknięcie epizodów hipoglikemii, które mogą prowadzić do upośledzenia czynności mózgu, zarówno funkcji poznawczych, jak i motorycznych. Epizody hipoglikemii o ciężkim nasileniu mogą powodować wystąpienie drgawek, a nawet śpiączki i zgon chorego. Nawracające epizody hipoglikemii o ciężkim nasileniu mogą prowadzić do zmian behawioralnych i zaburzeń poznawczych [22]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.</p>
	<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013, EMA 2013)</i>	<p>W badaniu oceniano udokumentowane epizody hipoglikemii oraz epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia po 52 tygodniach leczenia. Podano także dane dla fazy przedłużonej badania (26-52 tyg.). Udokumentowane epizody hipoglikemii obejmowały epizody udokumentowane biochemicznie (równoczesne stężenie glukozy określone na podstawie krwi pobranej z palca lub stężenie glukozy w osoczu krwi równe lub mniejsze niż 3,9 mmol/l z współwystępującymi objawami lub bez) oraz epizody o ciężkim nasileniu (tj. wymagające pomocy innej osoby lub powodujące napad drgawkowy lub utratę świadomość).</p>		
	<i>CANTATA-D2 (Scherthauer 2013)</i>	<p>W badaniu oceniano udokumentowane epizody hipoglikemii, epizody potwierdzone biochemicznie oraz epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia. Udokumentowane epizody definiowano jako stężenie glukozy w osoczu krwi równe lub mniejsze niż 3,9 mmol/l (70 mg/dl), zaś epizody o ciężkim stopniu nasilenia, jako wymagające pomocy innej osoby lub powodujące napad drgawkowy lub utratę świadomości.</p>		
	<i>Russel-Jones 2009</i>	<p>W badaniu oceniano udokumentowane epizody hipoglikemii o niewielkim nasileniu oraz epizody</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>hipoglikemii o ciężkim nasileniu po 26 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).</p> <p>Epizody o niewielkim nasileniu definiowano jako stężenie glukozy w osoczu krwi poniżej 3,1 mmol/l. Epizody o ciężkim stopniu nasilenia definiowano jako epizody wymagające pomocy innej osoby.</p>		
Terapia ratunkowa	<p>CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)</p>	<p>Podczas podwójnie zaślepionego etapu badania, leczenie pioglitazonem rozpoczynano u chorych, u których zastosowano maksymalną dawkę badanego leku oraz spełniali następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> * FPG >15,0 mmol/l od dnia 1. do tygodnia 6.; * FPG >13,3 mmol/l od tygodnia 6. do tygodnia 12.; * FPG >11,1 mmol/l od tygodnia 12. do tygodnia 26.; * HbA_{1c} >8,0% od tygodnia 26. do tygodnia 104. * HbA_{1c} >7,0% i ≤8,0% od tygodnia 52., jeśli sponsor uznał, że jest to konieczne u chorego w celu osiągnięcia docelowej glikemii. <p>Pioglitazon miareczkowano zgodnie z lokalnymi zasadami leczenia.</p> <p>W badaniu oceniano częstość stosowania glikemicznej terapii ratunkowej w postaci pioglitazonu dla pierwszych 52 tyg. badania i od 52. do 104. tyg. badania.</p>	<p>Im mniejsza konieczność stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej w postaci pioglitazonu jest konieczne u chorych, u których terapia za pomocą innych leków przeciwhiperglykemicznych nie przynosi spodziewanych efektów w postaci kontroli glikemii.</p> <p>Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.</p>
	<p>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</p>	<p>W badaniu oceniano częstość stosowania terapii ratunkowej lub przerwania udziału w badaniu. W badaniu terapię ratunkową z zastosowaniem insuliny stosowano, gdy FPG wynosiło: >15,0 mmol/l (dzień 1. - tydzień 6.); >13,3 mmol/l (tydzień 6.-12.); >11,1mmol/l (tydzień 12.-26.) oraz gdy HbA_{1c} wynosiło >8,0% po 26. tygodniu.</p>		
Ocena bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	<p>CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)</p>	<p>Bezpieczeństwo oceniano na podstawie analizy zdarzeń niepożądanych, wyników testów laboratoryjnych, pomiarów parametrów życiowych, badań fizykalnych, samodzielnych pomiarów stężenia glukozy we krwi oraz 12-odprowadzeniowych</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [1].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>elektrokardiogramów. Dodatkowe dane zebrano w odniesieniu do wybranych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, m.in. zakażeń grzybiczych narządów płciowych i zakażeń dróg moczowych. Zdarzenia te zostały określone na podstawie oceny klinicznej objawów przedmiotowych i podmiotowych przeprowadzonej przez badacza oraz, w niektórych przypadkach, badań laboratoryjnych, w tym wyników posiewu.</p> <p>W publikacji <i>Leiter 2015</i> stwierdzono ponadto, iż wykonano specyficzne analizy dla zdarzeń niepożądanych związanych z diurezą osmotyczną i zubożeniem objętości.</p> <p>Według Cochrane Handbook [9] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p>	<p>bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ✦ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ✦ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ✦ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ✦ 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ✦ umiarkowane; ✦ łagodne. 		
	<p>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</p>	<p>Bezpieczeństwo oceniano na podstawie analizy zdarzeń niepożądanych, wyników testów laboratoryjnych, pomiarów parametrów życiowych, badań fizykalnych oraz 12-odprowadzeniowych elektrokardiogramów. Dodatkowe dane zebrano w odniesieniu do wybranych zdarzeń niepożądanych</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		specjalnego zainteresowania, m.in. zakażeń grzybiczych narządów płciowych i zakażeń dróg moczowych.		
	<i>CANTATA-D2 (Scherthauer 2013)</i>	Bezpieczeństwo oceniano na podstawie analizy zdarzeń niepożądanych, wyników testów laboratoryjnych, pomiarów parametrów życiowych, badań fizykalnych, samodzielnych pomiarów stężenia glukozy we krwi oraz 12-odprowadzeniowych elektrokardiogramów. Dodatkowe dane zebrano w odniesieniu do wybranych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, m.in. zakażeń grzybiczych narządów płciowych i zakażeń dróg moczowych.		
	<i>Russel-Jones 2009</i>	W badaniu oceniano m.in. występowanie zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich). Wszystkie zdarzenia niepożądane (w tym zgłaszane przez chorych spontanicznie) były rejestrowane przez badaczy. Na każdej wizycie kontrolnej chorych pytano o wystąpienie zdarzeń niepożądanych od czasu ostatniej wizyty.		
	<i>Program CANVAS</i>	<p>W ramach programu oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji; ⊕ zdarzenia niepożądane ciężkie i inne niż ciężkie (m.in. zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania: zdarzenia dotyczące złamań (w tym złamań niskoenergetycznych w ramach pierwszorzędowej analizy), amputacji palców / stóp / kończyn, zakażeń grzybiczych narządów płciowych, zapalenia trzustki, nowotworów złośliwych, nadwrażliwości na światło, kwasicy ketonowej czy incydentów zakrzepowozatorowych). <p>Pierwszorzędnym złożonym punktem końcowym w programie CANVAS była ocena ryzyka wystąpienia</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, wśród chorych stosujących KAN.</p> <p>W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w programie CANVAS ryzyko wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej, ryzyko progresji albuminurii czy ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności nerek (złożony punkt końcowy).</p> <p>Zgon z powodów sercowo-naczyniowych definiowano jako zgon m.in. z powodu ostrego zawału serca, nagły zgon z powodu choroby serca, zgon z powodu niewydolności serca, zgon z powodu udaru.</p> <p>W programie oceniano także 40%-ową redukcję eGFR (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej), leczenie nerkozastępcze (dializa, transplantacja) i zgon z powodu choroby nerek (złożony punkt końcowy). 40%-ową redukcję eGFR względem wartości początkowych definiowano jako redukcję utrzymującą się przez co najmniej 30 dni, nie spowodowaną przez odwracalne przyczyny.</p> <p>Albuminurię oceniano w badaniu na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina (ACR, ang. <i>albumin/creatinine ratio</i>). Normoalbuminurię definiowano jako ACR <30 mg/g, mikroalbuminurię jako ACR ≥30 mg/g i ≤300 mg/g a makroalbuminurię jako ACR >300 mg/g.</p> <p>Progresję albuminurii definiowano jako co najmniej 30% wzrost albuminurii względem wartości początkowych i zmianę wartości ACR z normoalbuminurii na mikroalbuminurię lub makroalbuminurię bądź z mikroalbuminurii na makroalbuminurię (względem wartości początkowych).</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Regresję albuminurii definiowano jako rozwój normoalbuminurii u chorych z mikroalbuminurią/makroalbuminurią w chwili rozpoczęcia badania lub rozwój mikroalbuminurii u chorych z makroalbuminurią w chwili rozpoczęcia badania, któremu towarzyszy obniżenie wartości ACR o co najmniej 30% względem wartości początkowych.</p> <p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według najnowszej wersji MedDRA (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń układów i narządów).</p>		

3.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny względem wybranych komparatorów oceniono według zaleceń GRADE [8].

W metodyce badań *CANTATA-SU*, *CANTATA-D2* oraz *CANTATA-MSU* nie odnotowano żadnych poważnych ograniczeń. Są to badania randomizowane i podwójnie zaślepienie. Utrata chorych została udokumentowana oraz raportowane były wszystkie założone w analizie punkty końcowe, nie zaobserwowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania. W związku z powyższym jakość danych z powyższych badań należy ocenić jako wysoką.

Podobnie, jakość danych pochodzących z programu badawczego *CANVAS* oceniono jako wysoką, gdyż program ten zawiera zintegrowane dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepienych badań klinicznych (*CANVAS* i *CANVAS-R*) wysokiej jakości.

Do III etapu analizy włączone zostało badanie *Russel-Jones 2009*. W badaniu tym zastosowano randomizację, jednakże podwójne zaślepienie dotyczyło wyłącznie grup stosujących dla LIR i PLC. W stosunku do InsGLAR, podobnie jak dla MET i glimepirydu, nie zastosowano zaślepienia. W związku z powyższym zdecydowano o obniżeniu jakości danych z porównania pośredniego do oceny średniej.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla większości punktów końcowych, ponieważ odnoszą się one do zalecanych przez wytyczne EMA pomiarów efektywności leczenia cukrzycy u dorosłych (parametry takie jak stężenie hemoglobiny glikowanej, stężenie glukozy, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, parametrów składu ciała, parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu, stężenia lipidów i insuliny, czy stosowania glikemicznej terapii ratunkowej). Waga pozostałych punktów (np. stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów) została określona jako wysoką, ponieważ mają one wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe i są istotne we wnioskowaniu o skuteczności terapii. Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna. Oceniane punkty końcowe są kluczowe we wnioskowaniu na temat zasadności stosowania opiniowanej technologii medycznej.

3.8.4. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *CANTATA-SU*, *CANTATA-D2*, *CANTATA-MSU*, *Russel-Jones 2009* oraz programu badawczego *CANVAS* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.7 (Tabela 117).

W związku z zastosowaniem w badaniach *CANTATA-SU*, *CANTATA-D2*, *CANTATA-MSU* oraz w programie *CANVAS* losowego przydziału do grup, utajnieniem kodu randomizacji, zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędu wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

W badaniu *Russel-Jones 2009* zastosowano randomizację i podwójne zaślepienie. Przedstawiono opis utraty chorych z badania oraz prawidłowo przedstawiono wyniki. Jednakże w stosunku do *InsGLAR* nie zastosowano zaślepienia. Metformina i glimepyryd również były podawane bez zaślepienia, co wpływa znacząco na obniżenie oceny ryzyka związanego ze znajomością interwencji i określeniem punktów końcowych (ryzyko to określono jako wysokie).

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *CANTATA-SU*, *CANTATA-D2*, *CANTATA-MSU*, badania *Russel-Jones 2009* oraz programu badawczego *CANVAS* wg zaleceń Cochrane

Domena	<i>CANTATA-SU</i>	Ryzyko błędu	<i>CANTATA-D2</i>	Ryzyko błędu	<i>CANTATA-MSU</i>	Ryzyko błędu	<i>Russel-Jones 2009</i>	Ryzyko błędu	Program <i>CANVAS</i>	Ryzyko błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)										
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorzy byli losowo przydzielani do grup, w stosunku 1: 1: 1. Podczas randomizacji zastosowano metodę bloków permutowanych (po trzech chorych na blok). Stratyfikację przeprowadzono w odniesieniu do kraju pochodzenia i poprzednio stosowanej terapii.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy byli losowo przydzielani do grup w stosunku 1:1. Randomizacja blokowa, stratyfikacja przeprowadzona w odniesieniu do stężenia HbA _{1c} ≥9,0% (75 mmol/mol) oraz udziału w teście FS-MMTT. oraz udziału w teście FS-MMTT ³¹ .	Niskie ryzyko błędu	Chorzy byli losowo przydzielani do grup w stosunku 1:1:1. Randomizacja blokowa (liczba bloków: 6), stratyfikacja przeprowadzona w odniesieniu do konieczności dostosowywania dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych	Niskie ryzyko błędu	Chorzy byli losowo przydzielani do grup w stosunku 2:1:2. Randomizacja blokowa, stratyfikacji dokonano na podstawie wcześniejszej terapii, której poddani byli chorzy (monoterapia OGLA lub terapia skojarzona – po 5 chorych na blok).	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja centralna, za pomocą interaktywnego, internetowego systemu odpowiedzi z wykorzystaniem wygenerowanego komputerowo planu randomizacji z losowo permutowanymi blokami	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji	Za pomocą IVRS/IWRS (ang. <i>Interactive Voice</i>	Niskie ryzyko błędu	Za pomocą IVRS/IWRS. Przed rozpoczęciem	Niskie ryzyko błędu	Za pomocą IVRS/IWRS. Przed rozpoczęciem badania,	Niskie ryzyko błędu	Za pomocą IVRS/IWRS.	Niskie ryzyko błędu	Za pomocą IVRS. Sponsor badania przygotował	Niskie ryzyko błędu

³¹ ang. *frequently-sampled mixed-meal tolerance test* – test tolerancji glukozy z zastosowaniem posiłku mieszanego

Domena	CANTATA-SU	Ryzyko błędu	CANTATA-D2	Ryzyko błędu	CANTATA-MSU	Ryzyko błędu	Russel-Jones 2009	Ryzyko błędu	Program CANVAS	Ryzyko błędu
(ang. <i>allocation concealment</i>)	<i>Response System / Interactive Web Response System</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej). Przed rozpoczęciem badania, sponsor przygotował wygenerowany komputerowo plan randomizacji.		badania, sponsor przygotował wygenerowany komputerowo plan randomizacji.		sponsor przygotował wygenerowany komputerowo plan randomizacji.				wygenerowany komputerowo plan randomizacji.	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)										
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacze i lokalny personel zatrudniony przez sponsora byli zaślepieni podczas przydzielania leczenia do momentu ostatecznego	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacze i lokalny personel zatrudniony przez sponsora byli zaślepieni podczas przydzielania leczenia oraz pobieraniu próbek moczu na glikozurię do momentu ostatecznego zamknięcia bazy	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacze i lokalny personel zatrudniony przez sponsora byli zaślepieni aż do etapu przedłużonego badania. Kapsułki PLC przypominały wyglądem badany lek.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie dla LIR i PLC; dla InsGLAR brak zaślepienia, metformina i glimepryd również były podawane bez zaślepienia. Badacze, uczestnicy oraz monitorzy byli zaślepieni pod względem statusu terapii (LIR i PLC)	Wysokie ryzyko błędu	Badania CANVAS i CANVAS- R były podwójnie zaślepienie, Uczestnicy oraz cały personel byli nieświadomi przydziału chorych do poszczególnych opcji terapeutycznych do czasu zakończenia badania. PLC podawane w badaniu odpowiadało KAN.	Niskie ryzyko błędu

Domena	CANTATA-SU	Ryzyko błędu	CANTATA-D2	Ryzyko błędu	CANTATA-MSU	Ryzyko błędu	Russel-Jones 2009	Ryzyko błędu	Program CANVAS	Ryzyko błędu
(lub klasy punktów końcowych)	zamknięcia bazy danych. Aby utrzymać zamaskowanie terapii, badany lek był dostarczany do ośrodków stopniowo. Kapsułki PLC przypominały wyglądem badany lek.		danych. Kapsułki PLC przypominały wyglądem badany lek.				przez cały czas trwania badania.			
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)										
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badacze byli zaślepieni podczas przydzielania leczenia do momentu ostatecznego zamknięcia bazy danych.	Niskie ryzyko błędu	Badacze byli zaślepieni podczas przydzielania leczenia oraz pobieraniu próbek moczu na glikozurię do momentu ostatecznego zamknięcia bazy danych. Po randomizacji wszystkie wartości HbA _{1c} i FPG oraz pomiary glukozy w teście FS-MMTT zostały zaślepienie w stosunku do ośrodków badawczych, chyba że wartości HbA _{1c} /FPG spełniały kryteria do przerwania leczenia.	Niskie ryzyko błędu	Badacze byli zaślepieni podczas przydzielania leczenia oraz pobieraniu próbek moczu na glikozurię do momentu ostatecznego zamknięcia bazy danych. Po randomizacji wszystkie wartości HbA _{1c} i FPG zostały zaślepienie w stosunku do ośrodków badawczych, chyba że spełniały kryteria do przerwania leczenia.	Niskie ryzyko błędu	Badacze, uczestnicy oraz monitorzy byli zaślepieni pod względem statusu terapii (LIR i PLC) przez cały czas trwania badania. Zaślepienie, 6-cyfrowe kody przypisane każdemu z uczestników zostały zabezpieczone elektronicznie i były dostępne dla badaczy, afiliowanych i międzynarodowych pracowników ds. bezpieczeństwa	Wysokie ryzyko błędu	Uczestnicy oraz cały personel byli nieświadomi przydziału chorych do poszczególnych opcji terapeutycznych do czasu zakończenia badania.	Niskie ryzyko błędu

Domena	CANTATA-SU	Ryzyko błędu	CANTATA-D2	Ryzyko błędu	CANTATA-MSU	Ryzyko błędu	Russel-Jones 2009	Ryzyko błędu	Program CANVAS	Ryzyko błędu
							produktu lub innych odpowiednich stron, które mogły mieć potrzebę złamania kodu, np. dla celów bezpieczeństwa lub regulacyjnych. Dla InsGLAR brak zaślepienia.			
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)										
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu

Domena	CANTATA-SU	Ryzyko błędu	CANTATA-D2	Ryzyko błędu	CANTATA-MSU	Ryzyko błędu	Russel-Jones 2009	Ryzyko błędu	Program CANVAS	Ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)										
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)										
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

3.8.5. Ocena homogeniczności badania *CANTATA-MSU* i *Russel-Jones 2009*

Z uwagi na brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio, w niniejszym raporcie ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU została przeprowadzona na podstawie wyników porównania pośredniego danych z badania *CANTATA-MSU* i badania *Russel-Jones 2009* (poprzez wspólną referencję PLC+MET+SU).

Porównanie pośrednie jest tym bardziej wiarygodne (i uprawnione), im większa jest homogeniczność badań klinicznych, na których porównanie pośrednie zostało oparte. Dlatego też w tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienia, na podstawie których porównano badania *CANTATA-MSU* i *Russel-Jones 2009* pod względem metodyki, populacji, komparatorów oraz punktów końcowych. Kwalifikację badań do porównania pośredniego dokonano w m.in. wyniku oceny homogeniczności długości okresów obserwacji dla pierwszorzędowych punktów końcowych, liczebności grup oraz wspólnych punktów końcowych.

Homogeniczność badań *CANTATA-MSU* i *Russel-Jones 2009* oceniono jako średnią. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do żadnego z analizowanych czynników. Jedynymi domenami, w których homogeniczności nie oceniono jako wysoką dotyczyły liczebności grup badanych i liczby mężczyzn w grupach badanych, charakterystyki komparatora (PLC podobne do KAN w badaniu *CANTATA-MSU* oraz przypominające LIR w badaniu *Russel-Jones 2009*), niektórych punktów końcowych (brak spójnych definicji), a także zaślepienia (w badaniu *Russel-Jones 2009* terapia InsGLAR+MET+SU nie podlegała zaślepieniu) oraz okresu obserwacji (rozbieżny dla punktów końcowych dot. epizodów hipoglikemii i oceny bezpieczeństwa).

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009

Cecha		Porównywane badania					Homo- geniczność
		Badanie CANTATA-MSU			Badanie Russel-Jones 2009		
		KAN (100 mg) +MET+SU	KAN (300 mg) +MET+SU	PLC+MET+SU	InsGLAR+ MET+SU	PLC+MET+SU	
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych, N	157	156	156	232	114	Średnia (grupy badane) Wysoka (grupy kontrolne)
	Mężczyźni, n (%)	76 (48,4)	87 (55,8)	76 (48,7)	60 (25,9)	49 (43,0)	Średnia (grupy badane) Wysoka (grupy kontrolne)
	Wiek, średnia (SD) ³² [lata]	57,4 (10,5)	56,1 (8,9)	56,8 (8,3)	57,5 (10,5)	57,5 (9,6)	Wysoka
	Czas trwania cukrzycy, średnia (SD) [lata]	9,0 (5,7)	9,4 (6,4)	10,3 (6,7)	9,7 (6,4)	9,4 (6,2)	Wysoka
	Stężenie FPG, średnia (SD) [mmol/l]	9,6 (2,3)	9,3 (2,1)	9,4 (2,2)	9,1 (2,0)	9,4 (2,0)	Wysoka
	Stężenie HbA _{1c} , średnia (SD) [%]	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)	8,2 (0,9)	8,3 (0,9)	Wysoka
	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	33,3 (6,3)	33,2 (6,3)	32,7 (6,8)	30,3 (5,3)	31,3 (5,0)	Wysoka

³² ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Cecha	Porównywane badania					Homo- geniczność
	Badanie <i>CANTATA-MSU</i>			Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>		
	KAN (100 mg) +MET+SU	KAN (300 mg) +MET+SU	PLC+MET+SU	InsGLAR+ MET+SU	PLC+MET+SU	
Komparator	<p>PLC odpowiadające KAN.</p> <p>Dodatkowo: stabilna dawka MET i pochodnej sulfonylomocznika (glipizyd, gliburyd, glibenklamid, glimepiryd lub gliklazyd)</p>			<p>PLC podawane w objętościach odpowiadających LIR.</p> <p>Dodatkowo: glimepiryd w dawce 4 mg dziennie oraz metformina w dawce 2 g dziennie. Możliwa była redukcja dawki glimepirydu do 2 mg dziennie, jeśli wymagały tego występujące zdarzenia niepożądane lub hipoglikemia.</p>		Średnia
Wspólne punkty końcowe, definicja	<p>Zmiana HbA_{1c} w tygodniu 26 oceniana była jako pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Zmiana masy ciała względem wartości początkowych oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy.</p>			<p>Zmiana HbA_{1c} w tygodniu 26. oceniana była jako pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Zmiana masy ciała względem wartości początkowych oceniana była jako drugorzędowy punkt końcowy.</p>		Wysoka
	<p>Udokumentowane epizody hipoglikemii definiowane jako potwierdzone epizody biochemicznie (stężenie glukozy $\leq 3,9$ mmol/l) z/bez objawów i epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia (definiowane jako epizody, w których chorzy wymagali pomocy innej osoby lub epizody skutkujące atakiem drgawkowym bądź utratą przytomności).</p> <p>Oceniano w czasie 52 tygodni.</p>			<p>Epizody hipoglikemii oceniano w badaniu na podstawie objawów oraz stężenia glukozy ($< 3,1$ mmol/l). Duże epizody definiowano jako wymagające pomocy medycznej.</p> <p>Oceniano w czasie 26 tygodni.</p>		Średnia

Cecha		Porównywane badania				Homo- geniczność	
		Badanie <i>CANTATA-MSU</i>			Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>		
		KAN (100 mg) +MET+SU	KAN (300 mg) +MET+SU	PLC+MET+SU	InsGLAR+ MET+SU		PLC+MET+SU
		Profil bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane. Oceniano w czasie 52 tygodni.			Profil bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane. Oceniano w czasie 26 tygodni.		Średnia
Metodyka badania	Randomizacja	TAK			TAK		Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne			Podwójne zaślepienie dla PLC. Dla InsGLAR brak zaślepienia. Metformina i glimepryd również były podawane bez zaślepienia.		Średnia
	Liczba ośrodków	85 ośrodków			107 ośrodków		Wysoka
	Ocena w skali Jadad	5/5			5/5		Wysoka
	Okres obserwacji	Do 52. tygodnia (dwie fazy podwójnie zaślepienie po 26 tygodni każda). Większość wyników dotyczących skuteczności przedstawiono zarówno dla 26 jak i 52 tygodni okresu obserwacji. Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono jedynie dla 52 tygodni okresu obserwacji.			Do 26 tyg. leczenia		Średnia

3.8.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (████████) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [5] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2 i 3.5.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.8).

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

Badania CANTATA-SU, CANTATA-D2, CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*).

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie a różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego

dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych z badań *CANTATA-SU*, *CANTATA-D2* i *CANTATA-MSU* przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) i błędu standardowego (SE, ang. *standard error*) oraz różnicy średnich wraz z 95% CI po statystycznym dostosowaniu do czynników zakłócających (LSMD, ang. *least squares mean difference*). Również w przypadku badania *Russel-Jones 2009* przedstawiono w raporcie wartości średniej, SE oraz różnicy średnich wraz z 95% CI, które zostały wskazane przez autorów badania.

W części punktów końcowych dla których autorzy badania wskazali jedynie wartości średniej i odchyłeń standardowych (SD), np. dla zmiany pulsu względem wartości początkowych, do porównań wykorzystywano samodzielnie obliczony w programie RevMan 5.3 wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, samodzielnie obliczano jedynie wartość MD. Nie przeprowadzono w takich przypadkach własnej analizy statystycznej dla MD na podstawie samodzielnie obliczonej wartości 95% CI z uwagi na niepewność takich oszacowań.

Brak istotności statystycznej dla różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Należy podkreślić, iż w badaniu *CANTATA-SU* zakładano wykazanie nie mniejszej skuteczności terapii KAN + MET (w obu analizowanych dawkach) względem GLI + MET dla pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych). Hipoteza *non-inferiority* mogła zostać potwierdzona, jeśli różnica między grupą badaną a kontrolną nie przekraczała 0,3%. W przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* testowano hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* została potwierdzona, jeśli górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną była mniejsza niż 0,0%. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych nie zakładano w badaniu potwierdzenia hipotezy *superiority* lub *non-inferiority*. Brak istotnych statystycznie

różnic między grupami może być jednak interpretowany jako wykazanie nie mniejszej skuteczności interwencji badanej niż kontrolnej.

W badaniu *CANTATA-D2* także zakładano wykazane nie mniejszej skuteczności terapii KAN + MET (w obu analizowanych dawkach) względem SITA+MET+SU dla pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych). Hipoteza *non-inferiority* mogła zostać potwierdzona, jeśli różnica między grupą badaną a kontrolną wynosiła poniżej 0,3%. W przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* testowano hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* została potwierdzona, jeśli górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną była mniejsza niż 0,0%. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych nie zakładano w badaniu potwierdzenia hipotezy *superiority* lub *non-inferiority*. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami może być jednak interpretowany jako wykazanie nie mniejszej skuteczności interwencji badanej niż kontrolnej.

W przypadku badania *CANTATA-SU* i *CANTATA-D2*, w raporcie przedstawiono głównie dane dla populacji mITT dla której dane dla chorych utraconych z badania oszacowano metodą z wykorzystaniem ostatniej dostępnej obserwacji chorych (LOCF, ang. *last observation carried forward*). Analiza wrażliwości dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu *CANTATA-SU* została wykonana przez autorów badania metodą MMRM (ang. *mixed-model repeated measures* – metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym).

Porównanie pośrednie wyników z badania *CANTATA-MSU* i badania *Russel-Jones 2009* wykonano metodą Buchera [25].

Program CANVAS

W przypadku programu badawczego *CANVAS*, dla uwzględnionych w raporcie punktów końcowych przedstawiono wskazane przez autorów publikacji wartości paramteru **HR** (ang. *hazard ratio* – hazard względny) wraz z 95% CI oraz liczbę zdarzeń (bądź liczbę chorych u których wystąpiło zdarzenie) na 1 000 pacjento-lat.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 10.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. częstość występowania stężenia HbA_{1c} <7%), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego częstość występowania stężenia HbA_{1c} <7% w czasie całego okresu obserwacji w badaniu CANTATA-SU (0.-104. tyg.) parametr OR wyniósł 1,29 (95% CI: 1,00; 1,66) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych KAN (300 mg) + MET jest 1,29 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,06 (95% CI: 0,0005; 0,13), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 6% większe w grupie

leczonej KAN (300 mg) + MET niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 17 (95% CI: 8; 200), co oznacza, że należy poddać 17 chorych leczeniu zamiast zastosować terapię GLI + MET, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek występowania stężenia HbA1c <7% w czasie 104 tygodni terapii.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie udokumentowanej hipoglikemii) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii w czasie 52 tygodni okresu obserwacji parametr OR wyniósł 0,11 (95% CI: 0,07; 0,18), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej KAN (100 mg) + MET stanowi 11% tej szansy w grupie leczonej GLI + MET. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,29 (95% CI: -0,33; -0,24), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 29% niższe w grupie leczonej KAN (100 mg) + MET niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 4; 5), co oznacza, że należy poddać 4 chorych leczeniu KAN (100 mg) + MET zamiast GLI + MET, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku udokumentowanej hipoglikemii w czasie 52 tygodni okresu obserwacji. Niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Z kolei w przypadku parametru HR dla negatywnego punktu końcowego, jakim jest np. ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz zawału serca i udaru nie prowadzącego do zgonu, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Parametr HR dla ryzyka z powodów sercowo-naczyniowych oraz zawału serca i udaru nie prowadzącego do zgonu w populacji ogólnej wyniósł 0,86 (95% CI: 0,75; 0,97) i oznacza, że podanie chorym KAN zmniejszy ryzyko występowania zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz zawału serca i udaru nie prowadzącego do zgonu o 14% w porównaniu z zastosowaniem PLC. Podana w publikacji p-wartość oraz przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

3.10. Ocena skuteczności KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania CANTATA-SU

Analizę skuteczności KAN+MET względem GLI+MET przeprowadzono na podstawie badania CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015) względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ stężenie HbA_{1c};
- ⊕ zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana masy ciała względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych;
- ⊕ epizody hipoglikemii;
- ⊕ zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej;

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Stężenie HbA_{1c}

3.10.1.1. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych

Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych stanowiła w badaniu CANTATA-SU (Cefalu 2013) pierwszorzędowy punkt końcowy. W badaniu zakładano wykazanie nie mniejszej skuteczności terapii KAN + MET (w obu analizowanych dawkach) względem GLI+MET dla tego punktu końcowego. Hipoteza *non-inferiority* mogła zostać potwierdzona, jeśli różnica między grupą badaną a kontrolną nie przekraczała 0,3%. W przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* testowano hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* została potwierdzona, jeśli górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną była mniejsza niż 0,0%.

W analizie dla populacji mITT wykazano, iż zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji była zbliżona w grupie badanej stosującej KAN w dawce 100 mg oraz w grupie kontrolnej. Zakładana w badaniu

hipoteza *non-inferiority* dla tego porównania została potwierdzona, gdyż różnica średnich wynosiła -0,01%, czyli poniżej wartości 0,3% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*. Oznacza to iż terapia KAN (100 mg)+MET jest nie mniej skuteczna w zakresie zmiany stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych, niż terapia GLI+MET. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji w drugiej grupie badanej (stosującej KAN w dawce 300 mg) była zaś większa niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie³³.

W czasie kolejnych 52 tygodni okresu obserwacji w obu badanych grupach zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych była większa niż w grupie kontrolnej, ale istotną statystycznie różnicę między grupą badaną a kontrolną wykazano tylko w przypadku drugiej grupy badanej (stosującej KAN w dawce 300 mg).

Wielkość zmian HbA_{1c} w 52. tygodniu była większa dla populacji PP niż w mITT. Zgodnie z wartością LSMD (wraz z 95% CI) podaną przez autorów badania, w przypadku analizy dla populacji PP nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną, w odniesieniu do zmiany stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych.

W przypadku analizy wrażliwości, wartość LSMD (wraz z 95% CI) podana przez autorów badania wskazuje na istotnie statystycznie większą zmianę stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w obu badanych grupach w porównaniu do grupy kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

³³ zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż różnica średnich wynosiła -0,12%, czyli poniżej wartości 0,3% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*. Zgodnie z protokołem badania w przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*, testowano hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* została w tym przypadku potwierdzona, gdyż górna granica 95% przedziału ufności wynosiła -0,02%, czyli poniżej wartości 0,0% wymaganej dla potwierdzenia tej hipotezy

Tabela 11.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja mITT								
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-0,82 (0,04)	478	-0,81 (0,04)	473	-0,01 (-0,11; 0,09)	NIE***
CANTATA-SU (Leiter 2015)		Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [mmol/mol]	0.-104. tyg.	-0,65 (0,04)^	483 ^{^^^}	-0,55 (0,04)^	482 ^{^^^}	-0,09 (-0,20; 0,01)
					-7,1 (b/d)	483 ^{^^^}	-6,0 (b/d)	482 ^{^^^}
Populacja PP³⁴								
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-0,92 (b/d)	b/d	-0,97 (b/d)	b/d	0,05 (-0,05; 0,14)	NIE
Analiza wrażliwości^{^^}								
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	0.-104. tyg.	-0,58 (0,05)^	483 ^{^^^}	-0,38 (0,06)^	482 ^{^^^}	-0,20 (-0,34; -0,06)	TAK
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [mmol/mol]			-6,3 (b/d)	483 ^{^^^}	-4,2 (b/d)	482 ^{^^^}	-2,2 (b/d)
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż różnica średnich wynosiła -0,01%, czyli poniżej wartości 0,3% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*. Zgodnie z protokołem badania w przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*, testowano

³⁴ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania

hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* nie została w tym przypadku potwierdzona, gdyż górna granica 95% przedziału ufności wynosiła 0,09%, czyli powyżej wartości 0,0% wymaganej dla potwierdzenia tej hipotezy

^SE odczytano z wykresu

^^analiza metodą MMRM (ang. *mixed-model repeated measures* – metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym)

^^^przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji *Leiter 2015*

Tabela 12.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja mITT								
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-0,93 (0,04)	474	-0,81 (0,04)	473	-0,12 (-0,22; -0,02)	TAK***
CANTATA-SU (Leiter 2015)		Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [mmol/mol]	0.-104. tyg.	-0,74 (0,04)^	485^^^	-0,55 (0,05)^	482^^^	-0,18 (-0,29; -0,08)
					-8,1 (b/d)	485^^^	-6,0 (b/d)	482^^^
Populacja PP								
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-1,02 (b/d)	b/d	-0,97 (b/d)	b/d	-0,06 (-0,15; 0,03)	NIE
Analiza wrażliwości^^								
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	0.-104. tyg.	-0,68 (0,05)^	485^^^	-0,38 (0,06)^	482^^^	-0,30 (-0,44; -0,16)	TAK
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [mmol/mol]			-7,4 (b/d)	485^^^	-4,2 (b/d)	482^^^	-3,3 (b/d)
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż różnica średnich wynosiła -0,12%, czyli poniżej wartości 0,3% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*. Zgodnie z protokołem badania w przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*, testowano

hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* została w tym przypadku potwierdzona, gdyż górna granica 95% przedziału ufności wynosiła -0,02%, czyli poniżej wartości 0,0% wymaganej dla potwierdzenia tej hipotezy

[^]SE odczytano z wykresu

^{^^}analiza metodą MMRM

^{^^^}przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji *Leiter 2015*

3.10.1.2. Docelowe stężenie HbA_{1c}

W badaniu *CANTATA-SU*, częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7% i częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 6,5% była zbliżona w grupie stosującej KAN (100 mg)+MET oraz w grupie kontrolnej. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji.

W przypadku drugiej analizowanej grupy badanej, w której chorzy otrzymywali KAN (300 mg)+MET, częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7%, zarówno w okresie pierwszych 52 tygodni obserwacji, jak i w czasie 104 tygodni obserwacji, była wyższa w grupie badanej niż kontrolnej, przy czym różnicę istotną statystycznie wykazano tylko dla analizy w pełnym okresie obserwacji (0.-104. tygodnie). Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 6,5% była zaś zbliżona w grupie stosującej KAN (300 mg)+MET oraz w grupie kontrolnej. W badaniu nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami dla tego porównania.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 13.
Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	HbA _{1c} <7%	0.-52. tyg.	256 (53,6)	478	264 (55,8)	473	0,91 (0,71; 1,18)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	205 (42,4)*	483**	212 (44,0)*	482**	0,94 (0,73; 1,21)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	HbA _{1c} <6,5%	0.-52. tyg.	122 (25,5)	478	145 (30,7)	473	0,78 (0,58; 1,03)	-0,05 (-0,11; 0,01)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*odsetki obliczono dla wartości N wskazanej dla analizy w populacji mITT. Obliczony odsetek nieznacznie różni się od wartości wskazanej przez autorów publikacji. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

**przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji Leiter 2015

Tabela 14.
Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	HbA _{1c} <7%	0.-52. tyg.	285 (60,1)	474	264 (55,8)	473	1,19 (0,92; 1,55)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	244 (50,3)*	485**	212 (44,0)*	482**	1,29 (1,00; 1,66)	0,06 (0,0005; 0,13)	17 (8; 200)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	HbA _{1c} <6,5%	0.-52. tyg.	145 (30,6)	474	145 (30,7)	473	1,00 (0,76; 1,31)	-0,0006 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*odsetki obliczono dla wartości N wskazanej dla analizy w populacji mITT. Obliczony odsetek nieznacznie różni się od wartości wskazanej przez autorów publikacji. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

**przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji *Leiter 2015*

3.10.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-SU* w obu analizowanych grupach badanych, zmiana stężenia FPG po pierwszych 52 tygodniach obserwacji oraz w całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.), względem wartości początkowych była większa niż w grupie kontrolnej, a według podanej przez autorów publikacji wartości LSMD (wraz z 95% CI), różnice między grupami były istotne statystycznie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 15.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mmol/l]	0.-52. tyg.	-1,35 (0,05)***	478	-1,02 (0,04)***	473	-0,33 (-0,6; -0,1)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl]	0.-104. tyg.	-1,1 (0,06)***	483 [^]	-0,6 (0,06)***	482 [^]	-0,5 (-0,7; -0,3)
					-19,3 (b/d)	483 [^]	-10,6 (b/d)	482 [^]
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***wartość SE odczytana z wykresu

[^]przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji *Leiter 2015*

Tabela 16.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mmol/l]	0.-52. tyg.	-1,52 (0,06)***	474	-1,02 (0,04)***	473	-0,51 (-0,7; -0,3)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl]	0.-104. tyg.	-1,3 (0,06)***	485 [^]	-0,6 (0,06)***	482 [^]	-0,7 (-0,9; -0,4)
					-22,5 (b/d)	485 [^]	-10,6 (b/d)	482 [^]
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***wartość SE odczytana z wykresu

^przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji *Leiter 2015*

3.10.3. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

W ogólnej populacji chorych uczestniczących w badaniu *CANTATA-SU* zmiana masy ciała względem wartości początkowych była w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji oraz w czasie całego okresu obserwacji większa w obu grupach badanych niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami badanymi a grupą kontrolną była istotna statystycznie.

W podgrupie chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała, zmiana masy ciała względem wartości początkowych, w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji również była istotnie statystycznie większa w obu grupach badanych niż w grupie kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 17.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja ogółem								
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-4,2 (0,2)	479	1,0 (0,2)	478	-5,2 (-5,7; -4,7)	TAK p<0,0001***
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-4,1 (b/d)	483^	0,9 (b/d)	482^	-5,1 (-5,6; -4,5)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	0.-52. tyg.	-3,7 (0,2)	479	0,7 (0,2)	478	-4,4 (-4,8; -3,9)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-3,6 (b/d)	479	0,8 (b/d)	478	-4,3 (b/d)	b/d
Podgrupa chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała								
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-5,0 (0,7)	111	1,4 (0,8)	96	-6,4 (-7,5; -5,2)	TAK
	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]		-4,4 (0,6)		0,8 (0,7)		-5,3 (-6,3; -4,2)	TAK

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*wskazane przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***p-wartość wskazana przez autorów publikacji

^przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji Leiter 2015

Tabela 18.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-4,7 (0,2)	480	1,0 (0,2)	478	-5,7 (-6,2; -5,1)	TAK p<0,0001***
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-4,2 (b/d)	485^	0,9 (b/d)	482^	-5,2 (-5,7; -4,6)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	0.-52. tyg.	-4,0 (0,2)	480	0,7 (0,2)	478	-4,7 (-5,2; -4,3)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-3,6 (b/d)	480	0,8 (b/d)	478	-4,4 (b/d)	b/d
Podgrupa chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała								
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-4,9 (0,7)	102	1,4 (0,8)	96	-6,2 (-7,4; -5,1)	TAK
	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]		-4,2 (0,7)		0,8 (0,7)		-5,0 (-6,0; -4,0)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wskazane przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***p-wartość wskazana przez autorów publikacji

^przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji Leiter 2015

3.10.4. Zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-SU* zmiana masy całkowitej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji była w obu grupach badanych większa niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami badanymi a grupą kontrolną była istotna statystycznie. Jak podają autorzy badania, w obu grupach, w których chorzy stosowali kanagliflozynę, około dwie trzecie redukcji masy ciała pochodziło z tkanki tłuszczowej, a jedna trzecia z beztłuszczowej masy ciała. Z kolei, zwiększenie masy ciała podczas stosowania glimepirydu obejmowało zarówno tkankę tłuszczową, jak i beztłuszczową masę ciała.

W czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji zmiana zawartości podskórnej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych, zmiana zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych oraz zmiana wskaźnika zawartości podskórnej/trzewnej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych również była większa w obu grupach badanych niż w grupie kontrolnej, ale różnica między grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie tylko w przypadku zmiany zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych u chorych z grupy stosującej KAN w dawce 300 mg. W pozostałych przypadkach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Ponadto, pomiar za pomocą tomografii komputerowej wykazał, iż redukcja trzewnej tkanki tłuszczowej była większa niż podskórnej tkanki tłuszczowej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 19.

Zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych w podgrupie chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)**	IS***
			LSM (SE)	N*	LSM (SE)	N*		
Pomiar densytometryczny za pomocą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej								
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana masy całkowitej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-2,9 (0,5)	71	1,0 (0,5)	68	-3,9 (-4,8; -3,0)	TAK
	Zmiana beztłuszczowej masy ciała względem wartości początkowych [kg]		-0,9 (0,3)		1,1 (0,3)		-2,0 (-2,6; -1,4)	TAK
	Zmiana zawartości procentowej tkanki tłuszczowej [%]		-1,9 (0,4)		0,7 (0,4)		-2,6 (-3,3; -1,8)	TAK
Pomiar za pomocą tomografii komputerowej								
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana zawartości podskórnej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-5,4 (3,3)	70	1,8 (3,1)	72	-7,2 (-15,2; 0,9)	NIE
	Zmiana zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych [%]		-7,3 (3,4)		0,1 (3,2)		-7,4 (-15,7; 0,8)	NIE
	Zmiana wskaźnika zawartości podskórnej/trzewnej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych		0,04 (0,03)		0,01 (0,03)		0,03 (-0,05; 0,10)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*podgrupa chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała

**wskazane przez autorów publikacji

***na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

Tabela 20.

Zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych w podgrupie chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)**	IS***
			LSM (SE)	N*	LSM (SE)	N*		
Pomiar densytometryczny za pomocą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej								
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana masy całkowitej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-2,5 (0,5)	69	1,0 (0,5)	68	-3,5 (-4,4; -2,7)	TAK
	Zmiana beztłuszczowej masy ciała względem wartości początkowych [kg]		-1,1 (0,3)		1,1 (0,3)		-2,2 (-2,8; -1,6)	TAK
	Zmiana zawartości procentowej tkanki tłuszczowej [%]		-1,5 (0,5)		0,7 (0,4)		-2,2 (-3,0; -1,4)	TAK
Pomiar za pomocą tomografii komputerowej								
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana zawartości podskórnej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-5,6 (3,0)	75	1,8 (3,1)	72	-7,4 (-15,3; 0,5)	NIE
	Zmiana zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych [%]		-8,1 (3,1)		0,1 (3,2)		-8,3 (-16,3; -0,2)	TAK
	Zmiana wskaźnika zawartości podskórnej/trzewnej tkanki tłuszczowej względem wartości początkowych		0,05 (0,03)		0,01 (0,03)		0,04 (-0,04; 0,12)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*podgrupa chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała

**wskazane przez autorów publikacji

***na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

3.10.5. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-SU* w obu analizowanych grupach badanych zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych, zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych i zmiana pulsu względem wartości początkowych, w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji oraz w czasie całego okresu obserwacji (0.-104. tyg.) była większa niż w grupie kontrolnej. Według wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji różnice między grupami badanymi a grupą kontrolną były istotne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 21.
Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	0.-52. tyg.	-3,3 (0,6)	479	0,2 (0,6)*	480	-3,5 (-4,9; -2,1)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-2,0 (0,6)	480	1,7 (0,6)	480	-3,7 (-5,2; -2,3)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	0.-52. tyg.	-1,8 (0,4)	479	-0,1 (0,4)	480	-1,7 (-2,6; -0,8)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-1,3 (0,4)	480	-0,02 (0,38)	480	-1,3 (-2,2; -0,3)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana pulsu względem wartości początkowych [liczba uderzeń/minutę]	0.-52. tyg.	-1,1 (8,5)***	365	0,5 (8,3)***	346	-1,60 (-2,84; -0,36)^	TAK^^
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wskazane przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***średnia (SD)

^MD (95% CI) obliczone samodzielnie na podstawie średniej (SD)

^^określono na podstawie MD (95% CI)

Tabela 22.

Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	0.-52. tyg.	-4,6 (0,6)	480	0,2 (0,6)	480	-4,8 (-6,2; -3,4)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-3,1 (0,6)	480	1,7 (0,6)	480	-4,8 (-6,2; -3,4)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	0.-52. tyg.	-2,5 (0,4)	480	-0,1 (0,4)	480	-2,4 (-3,3; -1,5)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-2,2 (0,4)	480	-0,02 (0,38)	480	-2,2 (-3,1; -1,3)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana pulsu względem wartości początkowych [liczba uderzeń/minutę]	0.-52. tyg.	-1,2 (8,7)***	357	0,5 (8,3)***	346	-1,70 (-2,96; -0,44)^	TAK^^
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wskazane przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***średnia (SD)

^MD (95% CI) obliczone samodzielnie na podstawie średniej (SD)

^^określono na podstawie MD (95% CI)

3.10.6. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-SU* w grupie stosującej KAN (100 mg)+MET zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w czasie 52 i 104 tygodni okresu obserwacji była mniejsza niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Zmiana stężenia cholesterolu LDL i HDL względem wartości początkowych w grupie stosującej KAN (100 mg)+MET w obu analizowanych okresach obserwacji była większa niż w grupie kontrolnej, a wszystkie oceniane różnice między grupami były znamienne statystycznie, z wyjątkiem zmiany stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych w czasie 104 tyg. obserwacji. W pierwszej grupie badanej zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych i zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych nie różniła się istotnie statystycznie między grupą badaną a grupą kontrolną. Zmiana stężenia insuliny względem wartości początkowych była zaś istotnie statystycznie większa po 52 tygodniach obserwacji w grupie stosującej KAN (100 mg)+MET niż w grupie kontrolnej.

W grupie stosującej KAN (300 mg)+MET zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w czasie 52 i 104 tygodni okresu obserwacji była mniejsza niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami dla oceny po 52 tygodniach obserwacji była istotna statystycznie. Zmiana stężenia cholesterolu LDL i HDL względem wartości początkowych w grupie stosującej KAN (300 mg)+MET w obu analizowanych okresach obserwacji była większa niż w grupie kontrolnej, a wszystkie oceniane różnice między grupami były znamienne statystycznie.

Jak wskazali autorzy badania, zwiększenie stężenia cholesterolu LDL i nieco mniejsze zwiększenie stężenia cholesterolu HDL w grupie KAN w porównaniu do grupy kontrolnej było zależne od dawki od KAN.

W drugiej grupie badanej zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych nie różniła się istotnie statystycznie między grupą badaną a grupą kontrolną. Zmiana stężenia insuliny względem wartości początkowych i zmiana stężenia cholesterolu

innego niż HDL względem wartości początkowych była zaś istotnie statystycznie większa w grupie stosującej KAN (300 mg)+MET niż w grupie kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 23.

Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-3,7 (2,5)	465	9,5 (2,5)	466	-13,2 (-19,4; -7,0)	TAK**
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	4,5 (2,7)	465	13,9 (2,6)	467	-9,4 (-15,9; -2,8)	TAK**
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [mmol/l]	0.-52. tyg.	-0,22 (0,06)	465	-0,01 (0,05)	466	-0,21*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-0,05 (0,06)	465	0,06 (0,06)	467	-0,11*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [mg/dl]	0.-52. tyg.	-4,2 (5,0)	465	5,8 (5,0)	467	-10,00*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	9,6 (1,9)	463	5,0 (1,9)	460	4,5 (0,0; 9,1)	TAK**
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	11,2 (2,1)	463	6,3 (2,1)	461	4,9 (-0,4; 10,1)	NIE**
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	0,12 (0,04)	463	0,05 (0,04)	460	0,07*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mmol/l]	0.-52. tyg.	0,14 (0,04)	463	0,06 (0,04)	461	0,08*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	5,6 (1,4)	463	2,3 (1,4)	461	3,30*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	7,9 (0,8)	465	0,3 (0,8)	465	7,5 (5,6; 9,5)	TAK**
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	9,4 (0,9)	465	0,7 (0,9)	466	8,7 (6,5; 10,8)	TAK**
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [mmol/l]	0.-52. tyg.	0,08 (0,01)	465	-0,01 (0,01)	465	0,09*** (b/d)	n/o

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [mg/dl]	0.-104. tyg.	0,10 (0,01)	465	0,00 (0,01)	466	0,10*** (b/d)	n/o
			3,8 (0,4)	465	-0,2 (0,4)	466	4,00*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	3,4 (2,0)	463	6,2 (2,0)	460	-2,7 (-7,6; 2,1)	NIE**
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	4,3 (2,3)	463	7,7 (2,3)	461	-3,4 (-9,1; 2,3)	NIE**
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [mol/mol]	0.-52. tyg.	-0,05 (0,03)	463	0,05 (0,03)	460	-0,10*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-0,07 (0,03)	463	0,04 (0,03)	461	-0,11*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	2,6 (1,2)	465	4,4 (1,2)	464	-1,8 (-4,8; 1,3)	NIE**
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	6,4 (1,3)	465	6,1 (1,3)	466	0,3 (-3,0; 3,6)	NIE**
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [mmol/l]	0.-52. tyg.	0,03 (0,04)	465	0,06 (0,04)	464	-0,03*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [mg/dl]	0.-104. tyg.	0,14 (0,04)	465	0,10 (0,04)	466	0,04*** (b/d)
	5,3 (1,6)			465	3,9 (1,6)	466	1,40*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia insuliny względem wartości początkowych [pmol/l]	0.-52. tyg.	-11,8 (2,1)	458	10,3 (2,1)	461	-22,1 (-27,2; -17,0)	TAK**

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*wskazane przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***z powodu braku wyniku przedstawionego przez autorów badania, wykonano obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI z uwagi na niepewność takich obliczeń)

Tabela 24.

Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	2,3 (2,5)	461	9,5 (2,5)	466	-7,2 (-13,4; -1,0)	TAK**
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	8,0 (2,6)	462	13,9 (2,6)	467	-5,9 (-12,5; 0,6)	NIE**
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [mmol/l]	0.-52. tyg.	-0,10 (0,05)	461	-0,01 (0,05)	466	-0,09*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	0,01 (0,06)	462	0,06 (0,06)	467	-0,05*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [mg/dl]	0.-52. tyg.	0,7 (5,0)	462	5,8 (5,0)	467	-5,10*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	14,1 (1,9)	456	5,0 (1,9)	460	9,0 (4,4; 13,7)	TAK**
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	14,1 (1,9)	456	5,0 (1,9)	460	9,0 (4,4; 13,7)	TAK**
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	14,3 (2,1)	456	6,3 (2,1)	461	8,0 (2,7; 13,3)	TAK**
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mmol/l]	0.-52. tyg.	0,25 (0,04)	456	0,05 (0,04)	460	0,20*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	0,24 (0,04)	456	0,06 (0,04)	461	0,18*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mg/dl]	0.-52. tyg.	9,4 (1,4)	456	2,3 (1,4)	461	7,10*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	9,0 (0,8)	460	0,3 (0,8)	465	8,6 (6,7; 10,6)	TAK**
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	10,0 (0,9)	461	0,7 (0,9)	466	9,3 (7,1; 11,4)	TAK**
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	10,0 (0,9)	461	0,7 (0,9)	466	9,3 (7,1; 11,4)	TAK**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		LSMD (95% CI)*	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [mmol/l]	0.-52. tyg.	0,10 (0,01)	460	-0,01 (0,01)	465	0,11*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	0,11 (0,01)	461	0,00 (0,01)	466	0,11*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [mg/dl]	0.-52. tyg.	4,2 (0,4)	461	-0,2 (0,4)	466	4,40*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	5,7 (2,0)	456	6,2 (2,0)	460	-0,5 (-5,3; 4,4)	NIE**
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	5,3 (2,3)	456	7,7 (2,3)	461	-2,4 (-8,1; 3,4)	NIE**
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	0,02 (0,03)	456	0,05 (0,03)	460	-0,03*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [mol/mol]	0.-52. tyg.	-0,01 (0,03)	456	0,04 (0,03)	461	-0,05*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	8,3 (1,2)	457	4,4 (1,2)	464	3,9 (0,8; 7,0)	TAK**
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	10,3 (1,3)	461	6,1 (1,3)	466	4,3 (1,0; 7,6)	TAK**
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	0,22 (0,04)	457	0,06 (0,04)	464	0,16*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [mmol/l]	0.-52. tyg.	0,26 (0,04)	461	0,10 (0,04)	466	0,16*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	10,0 (1,6)	461	3,9 (1,6)	466	6,10*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia insuliny względem wartości początkowych [pmol/l]	0.-52. tyg.	-11,5 (2,1)	454	10,3 (2,1)	461	-21,7 (-26,9; -16,6)	TAK**

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*wskazane przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***z powodu braku wyniku przedstawionego przez autorów badania, wykonano obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI z uwagi na niepewność takich obliczeń)

3.10.7. Stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów

W badaniu *CANTATA-SU* odsetek chorych stosujących leki modyfikujące stężenie lipidów w czasie całkowitego okresu obserwacji był zbliżony w obu grupach badanych i grupie kontrolnej. Nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 25.

Częstość stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów	0.-104. tyg.	63 (13,0)	483	64 (13,3)	482	0,98 (0,67; 1,42)	-0,002 (-0,05; 0,04)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

Tabela 26.

Częstość stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów	0.-104. tyg.	56 (11,5)	485	64 (13,3)	482	0,85 (0,58; 1,25)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

3.10.8. Epizody hipoglikemii

W badaniu *CANTATA-SU* w obu analizowanych grupach badanych, częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii po pierwszych 52 tygodniach obserwacji oraz w całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.), była znamienne statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej. Niskie wartości NNT (3-4) wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia również występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN (100 mg)+MET oraz KAN (300 mg)+MET niż w grupie kontrolnej.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 27.
Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja mITT										
<i>CANTATA-SU (Cefalu 2013)</i>	Udokumentowana hipoglikemia	0.-52. tyg.	27 (5,6)	483	165 (34,2)	482	0,11 (0,07; 0,18)	-0,29 (-0,33; -0,24)	4 (4; 5)	TAK
<i>CANTATA-SU (Leiter 2015)</i>		0.-104. tyg.	33 (6,8)		197 (40,9)		0,11 (0,07; 0,16)	-0,34 (-0,39; -0,29)	3 (3; 4)	TAK
<i>CANTATA-SU (Cefalu 2013)</i>	Hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia	0.-52. tyg.	2 (0,4)*		15 (3,1)		0,13 (0,03; 0,57)	-0,03 (-0,04; -0,01)	34 (25; 100)	TAK
<i>CANTATA-SU (Leiter 2015)</i>		0.-104. tyg.	3 (0,6)**		16 (3,3)		0,18 (0,05; 0,63)	-0,03 (-0,04; -0,01)	34 (25; 100)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*epizod udokumentowany

**w tym 2 (0,4%) chorych z udokumentowanymi epizodami

Tabela 28.

Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja mITT										
<i>CANTATA-SU (Cefalu 2013)</i>	Udokumentowana hipoglikemia	0.-52. tyg.	24 (4,9)	485	165 (34,2)	482	0,10 (0,06; 0,16)	-0,29 (-0,34; -0,25)	4 (3; 4)	TAK
<i>CANTATA-SU (Leiter 2015)</i>		0.-104. tyg.	40 (8,2)		197 (40,9)		0,13 (0,09; 0,19)	-0,33 (-0,38; -0,28)	4 (3; 4)	TAK
<i>CANTATA-SU (Cefalu 2013)</i>	Hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia	0.-52. tyg.	3 (0,6)		15 (3,1)		0,19 (0,06; 0,67)	-0,02 (-0,04; -0,01)	50 (25; 100)	TAK
<i>CANTATA-SU (Leiter 2015)</i>		0.-104. tyg.	1 (0,2)		16 (3,3)		0,06 (0,01; 0,46)	-0,03 (-0,05; -0,01)	34 (20; 100)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.10.9. Zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej

Glikemiczną terapię ratunkową zastosowano u 10,6% chorych z grupy GLI+MET, 6,6% chorych z grupy KAN (100 mg)+MET oraz 4,9% chorych z grupy KAN (300 mg)+MET w czasie pierwszych 52 tyg. badania. Różnica między grupami badanymi a grupą kontrolną była istotna statystycznie na korzyść grup stosujących KAN.

W okresie od początku badania do 104 tyg. u 21,0% chorych z grupy GLI+MET, 19,9% chorych z grupy KAN (100 mg)+MET oraz 13,0% chorych z grupy KAN (300 mg)+MET zastosowano glikemiczną terapię ratunkową. Różnica w częstości zastosowania glikemicznej terapii ratunkowej była istotna statystycznie jedynie dla porównania grupa KAN (300 mg)+MET vs grupa kontrolna.

Wśród chorych, którzy nie otrzymali glikemicznej terapii ratunkowej w okresie od początku do 52. tyg. badania, 15,0% chorych z grupy GLI+MET, 17,6% chorych z grupy KAN (100 mg)+MET oraz 11,0% chorych z grupy KAN (300 mg)+MET uzyskało tę terapię w okresie od 52. do 104. tyg. badania.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 29.

Częstość stosowania glikemicznej terapii ratunkowej (pioglitazonu) – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Stosowanie glikemicznej terapii ratunkowej	0.-52. tyg.	32 (6,6)	483	51 (10,6)	482	0,60 (0,38; 0,95)	-0,04 (-0,07; -0,004)	25 (15; 250)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	96 (19,9)	483	101 (21,0)*	482	0,94 (0,68; 1,28)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*wartość w publikacji wskazuje na 20,9% chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności

Tabela 30.

Częstość stosowania glikemicznej terapii ratunkowej (pioglitazonu) – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Stosowanie glikemicznej terapii ratunkowej	0.-52. tyg.	24 (4,9)	485	51 (10,6)	482	0,44 (0,27; 0,73)	-0,06 (-0,09; -0,02)	17 (12; 50)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	63 (13,0)	485	101 (21,0)*	482	0,56 (0,40; 0,79)	-0,08 (-0,13; -0,03)	13 (8; 34)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*wartość w publikacji wskazuje na 20,9% chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności

3.11. Ocena skuteczności KAN +MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-D2

W ramach porównawczej oceny skuteczności KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU przedstawiono wyniki z badania CANTATA-D2 dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ stężenie HbA_{1c};
- ⊕ zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana masy ciała względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych;
- epizody hipoglikemii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Stężenie HbA_{1c}

3.11.1.1. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych

W badaniu CANTATA-D2 zarówno w przypadku analizy dla populacji mITT jak i analizy dla populacji PP, po 52 tygodniach terapii, zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych była większa w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej. Według danych przedstawionych przez autorów publikacji, dla obu analizowanych dawek KAN różnica między grupami była istotna statystycznie. Zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż różnica średnich wynosiła poniżej wartości 0,3% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*. Zgodnie z protokołem badania w przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*, testowano hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* została w tym przypadku potwierdzona, gdyż górna granica 95% przedziału ufności wynosiła poniżej wartości 0,0% wymaganej dla potwierdzenia tej hipotezy.

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2013* zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w obu analizowanych grupach była istotna klinicznie.

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyszczególnionych ze względu na stężenie HbA_{1c}, również wskazują na większą zmianę stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej. Z uwagi na brak wartości 95% CI wskazanych przez autorów publikacji dla różnicy między grupami w ramach analizy w podgrupach, określenie istotności statystycznej nie było możliwe.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 31.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		SITA+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**		
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N				
Populacja mITT										
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	52 tyg.	-1,03 (0,02)^	377	-0,66 (0,02)^	378	-0,37 (-0,50; -0,25)	TAK***		
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [mmol/mol]		-11,3 (b/d)	377	-7,2 (b/d)	378	-4,0 (-5,5; -2,7)	TAK***		
Populacja PP										
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	52 tyg.	-1,15 (0,02)^	b/d	-0,94 (0,03)^	b/d	-0,21 (-0,34; -0,08)	TAK^^		
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [mmol/mol]		-12,6 (b/d)	b/d	-10,3 (b/d)	b/d	-2,3 (-3,7; -0,9)	TAK^^		
Analiza w podgrupach										
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	52 tyg.			-0,57 (0,09)^	185	-0,31 (0,08)^	174	-0,26 (b/d)	n/o
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [mmol/mol]				-6,2 (b/d)	185	-3,4 (b/d)	174	-2,8 (b/d)	n/o
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]				-1,15 (0,08)^	125	-0,73 (0,09)^	122	-0,41 (b/d)	n/o
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [mmol/mol]				-12,6 (b/d)	125	-8,0 (b/d)	122	-4,5 (b/d)	n/o
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]				-1,99 (0,15)^	67	-1,44 (0,17)^	82	-0,54 (b/d)	n/o
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [mmol/mol]				-21,8 (b/d)	67	-15,7 (b/d)	82	-5,9 (b/d)	n/o

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		SITA+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż różnica średnich wynosiła -0,37% (-4,0 mmol/mol), czyli poniżej wartości 0,3% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*. Zgodnie z protokołem badania w przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*, testowano hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* została w tym przypadku potwierdzona, gdyż górna granica 95% przedziału ufności wynosiła -0,25% (-2,7 mmol/mol), czyli poniżej wartości 0,0% wymaganej dla potwierdzenia tej hipotezy

^SE odczytano z wykresu

^^zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż różnica średnich wynosiła -0,21% (-2,3 mmol/mol), czyli poniżej wartości 0,3% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*. Zgodnie z protokołem badania w przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority*, testowano hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* została w tym przypadku potwierdzona, gdyż górna granica 95% przedziału ufności wynosiła -0,08% (-0,9 mmol/mol), czyli poniżej wartości 0,0% wymaganej dla potwierdzenia tej hipotezy

3.11.1.2. Docelowe stężenie HbA_{1c}

W badaniu *CANTATA-D2* w grupie chorych stosujących terapię KAN+MET+SU, częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0% i poniżej 6,5% była większa niż w grupie kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano jednak jedynie w przypadku analizy częstości występowania stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0%. Niska wartość parametru NNT (poniżej 10) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c}

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) +MET+SU		SITA+MET+ SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-D2 (Scherthaner 2013)	HbA _{1c} <7%	52 tyg.	179 (47,5)*	377	133 (35,2)*	378	1,67 (1,24; 2,23)	0,12 (0,05; 0,19)	9 (6; 20)	TAK
	HbA _{1c} <6,5%		85 (22,5)	377	71 (18,9)*	378	1,26 (0,88; 1,79)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*odsetki nieznacznie (o 0,1%) różnią się od przedstawionych w publikacji, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności

3.11.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-D2* w grupie chorych stosujących terapię KAN +MET+SU, zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych była większa niż w grupie otrzymującej SITA+MET+SU. Na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) +MET+SU		SITA+MET+SU		LSMD (SE)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-D2 (Schernthaner 2013)	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mmol/l]	52 tyg.	-1,7 (0,09)*	377	-0,3 (0,09)*	378	-1,34 (0,164)**	TAK p<0,001***
	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl]		-29,9 (b/d)	377	-5,9 (b/d)	378	-24,1*** (b/d)	TAK p<0,001***
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*SE odczytano z wykresu

**dane z publikacji *EMA 2013*

***wartość/informacja przedstawiona przez autorów badania

3.11.3. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-D2* w grupie chorych stosujących terapię KAN +MET+SU, zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych była większa niż w grupie otrzymującej SITA+MET+SU. Na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnica między grupami była istotna statystycznie (dotyczy jedynie wyniku podanego w mmol/l).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 34.
Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		SITA+MET+SU		LSMD (95% CI)	IS***
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)	Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych [mmol/l]	52 tyg.	-3,3 (0,3)*	84^^	-2,2 (0,3)*	77^^	-1,0 (-1,9; -0,1)**	TAK
	Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych [mg/dl]		-58,5 (b/d)	84^^	-39,9 (b/d)	77^^	-18,6 (b/d)^	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*SE odczytano z wykresu

**wartość wskazana przez autorów publikacji

***na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

^z powodu braku wyniku przedstawionego przez autorów badania, wykonano obliczenia własne

^^ocena u chorych, którzy uczestniczyli w teście FS-MMTT

3.11.4. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-D2* w grupie chorych stosujących terapię KAN +MET+SU, po 52 tygodniach okresu obserwacji średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowych była większa niż w grupie otrzymującej SITA+MET+SU. Na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 35.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) +MET+SU		SITA+MET+SU		LSMD (SE)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja ogółem								
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [%]	52 tyg.	-2,5 (0,01)*	377	0,3 (0,01)*	378	-2,80 (0,3)**	TAK p<0,001***
	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]		-2,3 (b/d)*	377	0,1 (b/d)*	378	-2,40*** (b/d)	TAK p<0,001***
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*SE odczytano z wykresu

**dane z publikacji EMA 2013

***wartość/informacja przedstawiona przez autorów badania

3.11.5. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-D2* w grupie chorych stosujących terapię KAN+MET+SU, po 52 tygodniach okresu obserwacji średnia zmiana ciśnienia krwi względem wartości początkowych była większa niż w grupie otrzymującej SITA+MET+SU. Na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnica między grupami była istotna statystycznie.

Według danych przedstawionych przez autorów publikacji, istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w odniesieniu do średniej zmiany pulsu względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 36.
Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		SITA+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	52 tyg.	-5,1 (0,7)	375	0,9 (0,7)	367	-5,9 (-7,6; -4,2)	TAK
	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]		-3,0 (0,4)	375	-0,3 (0,4)	367	-2,7 (-3,8; -1,7)	TAK
	Zmiana pulsu względem wartości początkowych [liczba uderzeń/minutę]		-0,1 (b/d)	b/d	0,7 (b/d)	b/d	-0,8 (b/d)	NIE*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość/informacja wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

3.11.6. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych

Na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji, w badaniu *CANTATA-D2* w grupie chorych stosujących terapię KAN +MET+SU, po 52 tygodniach okresu obserwacji procentowa średnia zmian stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych, była istotnie statystycznie większa niż w grupie otrzymującej SITA+MET+SU. W przypadku pozostałych analizowanych w badaniu parametrów dotyczących stężenia lipidów, dla których autorzy podali dane umożliwiające określenie istotności statystycznej różnicy między grupami, nie wykazano różnic zmiennych statystycznie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 37.
Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		SITA+MET+SU		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-D2 (Scherthaner 2013)	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [%]	52 tyg.	9,6 (2,8)	365	11,9 (2,9)	353	-2,3 (-9,8; 5,3)*	NIE**
	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [mmol/l]		0,03 (0,06)	365	0,06 (0,06)	353	-0,03 (b/d)***	n/o
	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [mg/dl]		2,4 (5,1)	365	5,7 (5,2)	353	-3,30 (b/d)***	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [%]		11,7 (1,8)	363	5,2 (1,8)	352	6,4 (1,7; 11,2)*	TAK**
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mmol/l]		0,16 (0,04)	363	0,01 (0,04)	352	0,15 (b/d)***	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mg/dl]		6,3 (1,5)	363	0,4 (1,5)	352	5,90 (b/d)***	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [%]		7,6 (0,9)	364	0,6 (0,9)	353	7,0 (4,6; 9,3)*	TAK**
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [mmol/l]		0,07 (0,01)	364	-0,01 (0,01)	353	0,08 (b/d)***	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [mg/dl]		2,9 (0,4)	364	-0,5 (0,4)	353	3,40 (b/d)***	n/o
	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [%]		6,1 (2,0)	363	7,2 (2,0)	352	-1,1 (-6,3; 4,2)*	NIE**
	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych		0,01 (0,04)	363	0,03 (0,04)	352	-0,02 (b/d)***	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [%]		7,9 (1,5)	364	4,0 (1,5)	353	3,9 (0,0; 7,7)*	TAK**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		SITA+MET+SU		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [mmol/l]		0,18 (0,04)	364	0,04 (0,05)	353	0,14 (b/d)***	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [mg/dl]		6,7 (1,7)	364	1,6 (1,8)	353	5,10 (b/d)***	n/o
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***z powodu braku wyniku przedstawionego przez autorów badania, wykonano obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI z uwagi na niepewność takich obliczeń)

3.11.7. Epizody hipoglikemii

W badaniu *CANTATA-D2* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii, epizodów hipoglikemii potwierdzonej biochemicznie oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) +MET+SU		SITA+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>CANTATA-D2</i> (Scherthaner 2013)	Udokumentowana hipoglikemia	52 tyg.	163 (43,2)	377	154 (40,7)	378	1,11 (0,83; 1,48)	0,02 (-0,05; 0,10)	NIE
<i>CANTATA-D2</i> (EMA 2013)	Hipoglikemia potwierdzona biochemicznie		162 (43,0)	377	152 (40,2)	378	1,12 (0,84; 1,50)	0,03 (-0,04; 0,10)	NIE
<i>CANTATA-D2</i> (Scherthaner 2013)	Hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia		15 (4,0)	377	13 (3,4)	378	1,16 (0,55; 2,48)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.12. Ocena skuteczności KAN +MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU

W ramach porównawczej oceny skuteczności KAN+MET+SU vs PLC+MET+SU przedstawiono wyniki z badania *CANTATA-MSU* dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ stężenie HbA_{1c};
- ⊕ zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana masy ciała względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych;
- ⊕ epizody hipoglikemii;
- ⊕ zastosowanie terapii ratunkowej lub przerwanie udziału w badaniu przed 52 tyg.

Porównanie KAN+MET+SU względem PLC+MET+SU zostało przedstawione dodatkowo, na podstawie porównania bezpośredniego. W związku z tym, że badanie *CANTATA-MSU* umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego, przedstawiono je jako pierwsze, pomimo tego, iż PLC nie jest komparatorem w niniejszej analizie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Stężenie HbA_{1c}

3.12.1.1. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych

Jak wskazano w poniższej tabeli, w badaniu *CANTATA-MSU* w ogólnej populacji chorych, zarówno po 26 tygodniach leczenia jak i po 52 tygodniach terapii, zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych była większa w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej. Według danych przedstawionych przez autorów publikacji, dla obu analizowanych dawek KAN różnica między grupami była istotna statystycznie.

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyszczególnionych ze względu na stężenie HbA_{1c}, również wskazują na istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść grupy badanej (obie dawki KAN).

Tabela 39.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	Ogółem	26 tyg.	-0,85 (0,06)***	155	-0,13 (0,04)***	150	-0,71 (-0,90; -0,52)	TAK
			52 tyg.	-0,74 (0,06)***		0,01 (0,04)***		-0,75 (-0,95; -0,55)^	TAK
		Chorzy z HbA _{1c} <8,0%	26 tyg.	-0,47 (0,09)	73	-0,02 (0,10)	74	-0,45 (-0,69; -0,21)	TAK
		Chorzy z HbA _{1c} ≥8,0% i <9,0%		-1,02 (0,13)	51	-0,12 (0,12)	48	-0,90 (-1,21; -0,58)	TAK
		Chorzy z HbA _{1c} ≥9,0%		-1,55 (0,22)	31	-0,44 (0,22)	28	-1,11 (-1,68; -0,53)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***wartość SE odczytana z wykresu

^według danych przedstawionych w publikacji EMA 2013 dla fazy przedłużonej (od 26. do 52 tyg.) LSMD wynosiło -0,63% (N=125 chorych w ramach analizy dla populacji mITT w fazie przedłużonej)

Tabela 40.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	Ogółem	26 tyg.	-1,06 (0,06)***	152	-0,13 (0,04)***	150	-0,92 (-1,11; -0,73)	TAK
			52 tyg.	-0,96 (0,06)***		0,01 (0,04)***		-0,97 (-1,17; -0,77)^	TAK
		Chorzy z HbA _{1c} <8,0%	26 tyg.	-0,67 (0,09)	74	-0,02 (0,10)	74	-0,64 (-0,88; -0,40)	TAK
		Chorzy z HbA _{1c} ≥8,0% i <9,0%		-1,30 (0,12)	49	-0,12 (0,12)	48	-1,18 (-1,49; -0,87)	TAK
		Chorzy z HbA _{1c} ≥9,0%		-1,59 (0,24)	29	-0,44 (0,22)	28	-1,15 (-1,74; -0,56)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***wartość SE odczytana z wykresu

^według danych przedstawionych w publikacji EMA 2013 dla fazy przedłużonej (od 26. do 52 tyg.) LSMD wynosiło -0,87% (N=125 chorych w ramach analizy dla populacji MITT w fazie przedłużonej)

3.12.1.2. Docelowe stężenie HbA_{1c}

Dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji w badaniu *CANTATA-MSU* w grupie chorych stosujących terapię KAN (100 mg i 300 mg)+MET+SU, częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0% była istotnie statystycznie większa niż grupie kontrolnej. Niskie wartości parametru NNT (3-5) wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 41.
Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	HbA _{1c} <7,0%	26 tyg.	67 (43,2)	155	27 (18,0)	150	3,47 (2,05; 5,86)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)	TAK
		52 tyg.	61 (39,4)		28 (18,7)		2,83 (1,68; 4,77)	0,21 (0,11; 0,31)	5 (4; 10)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

Tabela 42.
Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	HbA _{1c} <7,0%	26 tyg.	86 (56,6)	152	27 (18,0)	150	5,94 (3,51; 10,04)	0,39 (0,29; 0,49)	3 (3; 4)	TAK
		52 tyg.	80 (52,6)		28 (18,7)		4,84 (2,88; 8,14)	0,34 (0,24; 0,44)	3 (3; 5)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.12.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-MSU* dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji w grupie chorych stosujących terapię KAN (100 mg i 300 mg)+MET+SU, zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych była większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 43.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	-1,0 (0,15)***	155	0,2 (0,13)***	150	-1,2 (-1,7; -0,7)	TAK
		52 tyg.	-1,1 (0,15)***		0,6 (0,13)***		-1,6 (-2,1; -1,1)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***wartość SE odczytana z wykresu

Tabela 44.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	-1,7 (0,16)***	152	0,2 (0,13)***	150	-1,9 (-2,4; -1,4)	TAK
		52 tyg.	-1,5 (0,16)***		0,6 (0,13)***		-2,1 (-2,6; -1,6)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***wartość SE odczytana z wykresu

3.12.3. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-MSU* dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tygodni, w grupie chorych stosujących terapię KAN+MET+SU, zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych była większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji (dotyczy obu analizowanych dawek KAN).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 45.
Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	-2,6 (0,6)	46***	-1,1 (0,6)	38***	-1,5 (-3,0; -0,1)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***ocena u chorych, którzy uczestniczyli w teście FS-MMTT

Tabela 46.
Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	-3,1 (0,6)	38***	-1,1 (0,6)	38***	-2,1 (-3,6; -0,5)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***ocena u chorych, którzy uczestniczyli w teście FS-MMTT

3.12.4. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-MSU* dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji w grupie chorych stosujących terapię KAN+MET+SU, zmiana masy ciała względem wartości początkowych była większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji (dotyczy obu analizowanych dawek KAN).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 47.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	-2,1 (0,16)***	156	-0,7 (0,16)***	150	-1,4 (-2,1; -0,7)	TAK
		52 tyg.	-2,2 (0,18)***		-0,9 (0,18)***		-1,3 (-2,1; -0,5)	TAK
	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	26 tyg.	-1,9 (b/d)		-0,8 (b/d)		-1,1 (-1,8; -0,3)	TAK
		52 tyg.	-2,0 (b/d)		-1,0 (b/d)		-1,0 (-1,8; -0,2)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***wartość SE odczytana z wykresu

Tabela 48.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	-2,6 (0,16)***	154	-0,7 (0,16)***	150	-2,0 (-2,7; -1,3)	TAK
		52 tyg.	-3,2 (0,18)***		-0,9 (0,18)***		-2,2 (-3,0; -1,4)	TAK
	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	26 tyg.	-2,5 (b/d)		-0,8 (b/d)		-1,7 (-2,5; -1,0)	TAK
		52 tyg.	-3,1 (b/d)		-1,0 (b/d)		-2,1 (-2,9; -1,2)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***wartość SE odczytana z wykresu

3.12.5. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-MSU* dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji w grupie chorych stosujących terapię KAN+MET+SU, zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu była większa niż grupie kontrolnej. Na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnice między grupami były istotne statystycznie jedynie w przypadku oceny zmiany skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia. W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 49.

Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	26 tyg.	-4,9 (1,0)	156	-2,7 (1,0)	150	-2,2 (-4,7; 0,2)*	NIE
		52 tyg.	-3,7 (1,0)		0,1 (1,0)		-3,7 (-6,2; -1,3)*	TAK
	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	26 tyg.	-2,9 (0,6)		-1,7 (0,6)		-1,1 (-2,7; 0,4)*	NIE
		52 tyg.	-2,2 (0,6)		-0,7 (0,6)		-1,6 (-3,2; 0,1)*	NIE
	Zmiana pulsu względem wartości początkowych [liczba uderzeń/minutę]	52 tyg.	0,9 (b/d)		-0,4 (b/d)		1,3 [^] (b/d)	n/o***
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***w publikacji wskazano jedynie, że nie wykazano znaczących zmian pulsu w poszczególnych grupach

[^]z powodu braku wyniku przedstawionego przez autorów badania, wykonano obliczenia własne

Tabela 50.

Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	26 tyg.	-4,3 (1,0)	154	-2,7 (1,0)	150	-1,6 (-4,1; 0,9)*	NIE
		52 tyg.	-2,9 (1,0)		0,1 (1,0)		-3,0 (-5,5; -0,5)*	TAK
	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	26 tyg.	-2,3 (0,6)		-1,7 (0,6)		-0,5 (-2,1; 1,0)*	NIE
		52 tyg.	-1,7 (0,6)		-0,7 (0,6)		-1,1 (-2,7; 0,5)*	NIE
	Zmiana pulsu względem wartości początkowych [liczba uderzeń/minutę]	52 tyg.	-1,2 (b/d)		-0,4 (b/d)		-0,8^ (b/d)	n/o***
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***w publikacji wskazano jedynie, że nie wykazano znaczących zmian pulsu w poszczególnych grupach

^z powodu braku wyniku przedstawionego przez autorów badania, wykonano obliczenia własne

3.12.6. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-MSU* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą stosującą terapię KAN w dawce 100 mg a grupą kontrolną w odniesieniu do zmiany parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych. W przypadku grupy stosującej terapię KAN w dawce 300 mg podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnica między tą grupą a grupą kontrolną była istotna statystycznie jedynie w przypadku oceny procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia i procentowej zmiany stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych po 26 i 52 tygodniach terapii – w obu przypadkach większy wzrost parametrów obserwowano w grupie badanej. W przypadku pozostałych rozpatrywanych parametrów dotyczących stężenia lipidów nie wykazano w badaniu różnic istotnych statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 51.
Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	0,02 (0,09)	145	0,12 (0,09)	134	-0,10*** (b/d)	n/o
		52 tyg.	0,04 (0,10)		0,03 (0,10)		0,01*** (b/d)	n/o
	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	5,4 (4,2)		11,6 (4,2)		-6,2 (-16,9; 4,5)*	NIE
		52 tyg.	8,5 (4,6)		4,7 (4,6)		3,8 (-7,8; 15,4)*	NIE
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	-0,02 (0,06)		0,00 (0,06)		-0,02*** (b/d)	n/o
		52 tyg.	0,01 (0,06)		0,05 (0,06)		-0,04*** (b/d)	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	3,8 (2,5)		3,3 (2,5)		0,5 (-5,8; 6,8)*	NIE
		52 tyg.	4,8 (2,8)		5,4 (2,8)		-0,6 (-7,7; 6,5)*	NIE
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	0,06 (0,02)		0,02 (0,02)		0,04*** (b/d)	n/o
		52 tyg.	0,07 (0,01)		0,03 (0,02)		0,04*** (b/d)	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	5,7 (1,3)		3,1 (1,3)		2,6 (-0,8; 6,0)*	NIE
		52 tyg.	6,6 (1,3)		3,3 (1,3)		3,2 (-0,1; 6,5)*	NIE
	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [mol/mol]	26 tyg.	-0,14 (0,05)		-0,03 (0,05)		-0,11*** (b/d)	n/o
		52 tyg.	-0,15 (0,06)		0,00 (0,06)		-0,15*** (b/d)	n/o
	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	-0,8 (2,5)		1,9 (2,5)		-2,7 (-8,9; 3,6)*	NIE
		52 tyg.	-0,3 (2,7)		3,7 (2,7)		-4,0 (-10,8; 2,8)*	NIE
Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	-0,05 (0,06)	0,02 (0,07)	-0,07*** (b/d)	n/o			
	52 tyg.	-0,02 (0,07)	0,07 (0,07)	-0,09*** (b/d)	n/o			
	26 tyg.	1,5 (1,8)	2,9 (1,9)	-1,4 (-6,1; 3,3)*	NIE			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [%]	52 tyg.	2,5 (2,1)		3,9 (2,1)		-1,5 (-6,9; 3,9)*	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***z powodu braku wyniku przedstawionego przez autorów badania, wykonano obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI z uwagi na niepewność takich obliczeń)

Tabela 52.
Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	-0,07 (0,09)	142	0,12 (0,09)	134	-0,19 ^{^^} (b/d)	n/o
		52 tyg.	-0,14 (0,10)	144	0,03 (0,10)		-0,17 ^{^^} (b/d)	n/o
	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	8,5 (4,2)	142	11,6 (4,2)		-3,1 (-13,8; 7,7)*	NIE
		52 tyg.	6,7 (4,5)	144	4,7 (4,6)		2,0 (-9,6; 13,6)*	NIE
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	0,11 (0,06)	139	0,00 (0,06)		0,11 ^{^^} (b/d)	n/o
		52 tyg.	0,22 (0,06)	144	0,05 (0,06)		0,17 ^{^^} (b/d)	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	7,8 (2,5)	139	3,3 (2,5)	4,6 (-1,8; 10,9)*	NIE	
		52 tyg.	13,3 (2,8)	144	5,4 (2,8)	7,9 (0,8; 15,0)*	TAK	
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	0,06 (0,02)	141	0,02 (0,02)	135	0,04 ^{^^} (b/d)	n/o
		52 tyg.	0,09 (0,01)	144	0,03 (0,02)		0,06 ^{^^} (b/d)	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	6,6 (1,3)	141	3,1 (1,3)		3,5 (0,1; 7,0)* [^]	TAK
		52 tyg.	8,2 (1,3)	144	3,3 (1,3)		4,9 (1,6; 8,2)*	TAK
	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [mol/mol]	26 tyg.	-0,4 (0,05)	139	-0,03 (0,05)	134	-0,37 ^{^^} (b/d)	n/o
		52 tyg.	0,03 (0,05)	144	0,00 (0,06)		0,03 ^{^^} (b/d)	n/o
	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	2,2 (2,5)	139	1,9 (2,5)		0,3 (-6,0; 6,6)*	NIE
		52 tyg.	5,1 (2,6)	144	3,7 (2,7)		1,4 (-5,4; 8,2)*	NIE
Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	0,09 (0,06)	141	0,02 (0,07)	133	0,07 ^{^^} (b/d)	n/o	
	52 tyg.	0,14 (0,07)	144	0,07 (0,07)		0,07 ^{^^} (b/d)	n/o	
	26 tyg.	5,6 (1,8)	141	2,9 (1,9)		2,7 (-2,0; 7,4)*	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [%]	52 tyg.	7,5 (2,1)	144	3,9 (2,1)		3,6 (-1,8; 9,0)*	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

^według autorów badania różnica nie była istotna statystycznie, brak danych na temat przyczyny rozbieżności oceny

^^z powodu braku wyniku przedstawionego przez autorów badania, wykonano obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI z uwagi na niepewność takich obliczeń)

3.12.7. Epizody hipoglikemii

Według danych przedstawionych w badaniu *CANTATA-MSU* (publikacja *Wilding 2013*), w grupach chorych stosujących KAN (dotyczy obu dawek KAN) epizody hipoglikemii ogółem w czasie 52 tygodni okresu obserwacji oraz w ramach fazy przedłużonej badania (26-52 tyg.) występowały częściej niż w grupie kontrolnej, a różnice między grupami były istotne statystycznie. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2013* epizody hipoglikemii powstałe w czasie trwania leczenia ogółem i potwierdzone biochemicznie także występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Należy jednak zauważyć, iż epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia, czyli epizody które mogą powodować wystąpienie drgawek, a nawet śpiączki i zgon chorego, występowały w czasie 52 tygodni okresu obserwacji jedynie u 1 (0,6%) chorego w grupach badanych i grupie kontrolnej (brak różnic istotnych statystycznie).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 53.
Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Epizody hipoglikemii ogółem [^]		52 tyg.	53 (33,8)	157	28 (17,9)	156	2,33 (1,38; 3,94)	0,16 (0,06; 0,25)	6 (4; 16)	TAK
			Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	28 (22,4)	125**	10 (9,7)	103*	2,68 (1,24; 5,83)	0,13 (0,03; 0,22)	7 (4; 33)	TAK
	Epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia		52 tyg.	1 (0,6)	157	1 (0,6)	156	0,99 (0,06; 16,03)	-0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	0 (0,0)	125**	0 (0,0)	103**	Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
CANTATA-MSU (EMA 2013)	Epizody hipoglikemii powstałe w czasie trwania leczenia	Ogółem		43 (27,4)		24 (15,4)		2,07 (1,19; 3,63)	0,12 (0,03; 0,21)	8 (4; 33)	TAK
		Potwierdzone biochemicznie	52 tyg.	42 (26,8)	157	24 (15,4)	156	2,01 (1,15; 3,52)	0,11 (0,02; 0,20)	9 (5; 50)	TAK
		O ciężkim stopniu nasilenia		1 (0,6)		1 (0,6)		0,99 (0,06; 16,03)	-0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*raportowane przed zastosowaniem terapii ratunkowej

**N dla analizy w populacji MITT w fazie przedłużonej badania (według danych przedstawionych w publikacji EMA 2013)

[^]w tym udokumentowane biochemicznie epizody ($\leq 3,9$ mmol/l) z objawami lub bez objawów i epizody o ciężkim stopniu nasilenia (tj. wymagające pomocy innej osoby lub powodujące drgawki lub utratę przytomności)

Tabela 54.
Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Epizody hipoglikemii ogółem ^{**}		52 tyg.	57 (36,5)	156	28 (17,9)	156	2,63 (1,56; 4,44)	0,19 (0,09; 0,28)	5 (3; 11)	TAK
			Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	34 (27,2)	125**	10 (9,7)	103**	3,47 (1,62; 7,44)	0,17 (0,08; 0,27)	5 (3; 12)	TAK
	Epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia		52 tyg.	1 (0,6)	156	1 (0,6)	156	1,00 (0,06; 16,13)	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	1 (0,8)	125**	0 (0,0)	103**	6,20 (0,12; 318,08)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
CANTATA-MSU (EMA 2013)	Epizody hipoglikemii powstałe w czasie trwania leczenia	Ogółem	52 tyg.	47 (30,1)	156	24 (15,4)	156	2,37 (1,36; 4,12)	0,15 (0,06; 0,24)	6 (4; 16)	TAK
		Potwierdzone biochemicznie		47 (30,1)		24 (15,4)		2,37 (1,36; 4,12)	0,15 (0,06; 0,24)	6 (4; 16)	TAK
		O ciężkim stopniu nasilenia		0 (0,0)		1 (0,6)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*raportowane przed zastosowaniem terapii ratunkowej

**N dla analizy w populacji MITT w fazie przedłużonej badania (według danych przedstawionych w publikacji EMA 2013)

[^]w tym udokumentowane biochemicznie epizody ($\leq 3,9$ mmol/l) z objawami lub bez objawów i epizody o ciężkim stopniu nasilenia (tj. wymagające pomocy innej osoby lub powodujące drgawki lub utratę przytomności)

3.12.8. Zastosowanie terapii ratunkowej lub przerwanie udziału w badaniu przed 52. tyg.

W badaniu *CANTATA-MSU* w przypadku obu rozpatrywanych dawek KAN u większego odsetka chorych w grupie kontrolnej niż badanej konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej lub przerwanie udziału w badaniu przed 52. tygodniem leczenia, a różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grup badanych. Niskie wartości parametru NNT (tj. 4-5) świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 55.

Częstość zastosowania terapii ratunkowej lub przerwania udziału w badaniu przed 52. tyg. – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zastosowanie terapii ratunkowej lub przerwania udziału w badaniu przed 52. tyg.	52 tyg.	20 (12,7)	157	54 (34,6)	156	0,28 (0,16; 0,49)	-0,22 (-0,31; -0,13)	5 (4; 8)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

Tabela 56.

Częstość zastosowania terapii ratunkowej lub przerwania udziału w badaniu przed 52. tyg. – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zastosowanie terapii ratunkowej lub przerwania udziału w badaniu przed 52. tyg.	52 tyg.	12 (7,7)	156	54 (34,6)	156	0,16 (0,08; 0,31)	-0,27 (-0,35; -0,18)	4 (3; 6)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.13. Ocena skuteczności KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU na podstawie wyników porównania pośredniego

W ramach oceny skuteczności KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU przedstawiono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie danych z badań *CANTATA-MSU* i *Russel-Jones 2009* dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ stężenie HbA_{1c} (zmiana względem wartości początkowych oraz częstość występowania stężenia docelowego);
- ⊕ zmiana masy ciała względem wartości początkowych;
- ⊕ epizody hipoglikemii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Stężenie HbA_{1c}

3.13.1.1. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych

Wyniki porównania pośredniego wartości MD (wraz 95% CI) wskazanych przez autorów badań *CANTATA-MSU* i *Russel-Jones 2009*, dla średniej zmiany stężenia HbA_{1c} po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi terapię KAN+MET+SU (dotyczy obu rozpatrywanych dawek KAN) a grupą otrzymującą InsGLAR+MET+SU dla tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 57.

Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni)

Punkt końcowy	Badanie <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>					Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>					Wynik porównania pośredniego	
	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	InsGLAR+MET+SU		PLC+MET+SU		MD (95% CI)*	MD (95% CI)	IS
	LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)	N			
Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	-0,85 (0,06)**	155	-0,13 (0,04)**	150	-0,71 (-0,90; -0,52)	-1,09 (0,09)	232	-0,24 (0,11)	114	-0,85 (-1,04; -0,66)	0,14 (-0,13; 0,41)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**wartość SE odczytana z wykresu

Tabela 58.

Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni)

Punkt końcowy	Badanie <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>					Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>					Wynik porównania pośredniego	
	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	InsGLAR+MET+SU		PLC+MET+SU		MD (95% CI)*	MD (95% CI)	IS
	LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)	N			
Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	-1,06 (0,06)**	152	-0,13 (0,04)**	150	-0,92 (-1,11; -0,73)	-1,09 (0,09)	232	-0,24 (0,11)	114	-0,85 (-1,04; -0,66)	-0,07 (-0,34; 0,20)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**wartość SE odczytana z wykresu

3.13.1.2. Docelowe stężenie HbA_{1c}

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi KAN (w dawce 100 lub 300 mg) w skojarzeniu z MET i SU oraz grupą stosującą terapię InsGLAR+MET+SU w odniesieniu do częstości występowania wśród chorych docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0%.

W tabelach poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 59.

Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni)

Punkt końcowy	Badanie <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>				Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>					Wynik porównania pośredniego		
	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	InsGLAR+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
HbA _{1c} <7,0%	67 (43,2)	155	27 (18,0)	150	OR=3,47 (2,05; 5,86)	106 (45,7)*	232	18 (15,8)**	114	OR=4,49 (2,55; 7,90)	OR=0,77 (0,36; 1,67)	NIE
					RD=0,25 (0,15; 0,35)					RD=0,30 (0,21; 0,39)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

*w publikacji wskazano, że dane przedstawiono dla populacji ITT. Brak możliwości dokładnego dopasowania n do odsetka podanego przez autorów (45,8%) przy wskazanej wartości N. Przyczyna rozbieżności nie jest znana. Przyjęto n, dla którego odsetek jest najbliższy wartości wskazanej przez autorów

**w publikacji wskazano, że dane przedstawiono dla populacji ITT. Brak możliwości dokładnego dopasowania n do odsetka podanego przez autorów (15,5%) przy wskazanej wartości N. Przyczyna rozbieżności nie jest znana. Przyjęto n, dla którego odsetek jest najbliższy wartości wskazanej przez autorów

Tabela 60.

Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni)

Punkt końcowy	Badanie <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>				Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>				Wynik porównania pośredniego			
	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		InsGLAR+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	IS		
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N				
HbA _{1c} <7,0%	86 (56,6)	152	27 (18,0)	150	OR=5,94 (3,51; 10,04)	106 (45,7)*	232	18 (15,8)**	114	OR=4,49 (2,55; 7,90)	OR=1,32 (0,61; 2,86)	NIE
					RD=0,39 (0,29; 0,49)					RD=0,30 (0,21; 0,39)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

*w publikacji wskazano, że dane przedstawiono dla populacji ITT. Brak możliwości dokładnego dopasowania n do odsetka podanego przez autorów (45,8%) przy wskazanej wartości N. Przyczyna rozbieżności nie jest znana. Przyjęto n, dla którego odsetek jest najbliższy wartości wskazanej przez autorów

**w publikacji wskazano, że dane przedstawiono dla populacji ITT. Brak możliwości dokładnego dopasowania n do odsetka podanego przez autorów (15,5%) przy wskazanej wartości N. Przyczyna rozbieżności nie jest znana. Przyjęto n, dla którego odsetek jest najbliższy wartości wskazanej przez autorów

3.13.2. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż w grupach stosujących terapię KAN+MET+SU (dotyczy obu rozpatrywanych dawek KAN) średnia zmiana masy ciała po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa niż w grupie otrzymującej InsGLAR+MET+SU.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 61.

Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni)

Punkt końcowy	Badanie <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>					Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>					Wynik porównania pośredniego	
	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	InsGLAR+ MET+SU		PLC+MET+SU		MD (95% CI)***	MD (95% CI)	IS
	LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	-1,9 (b/d)	156	-0,8 (b/d)	150	-1,1 (-1,8; -0,3)	1,6 (5,03)**	232	-0,42 (4,16)**	114	2,02 (1,02; 3,02)	-3,12 (-4,37; -1,87)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**obliczone na podstawie wartości SEM wskazanej przez autorów badania

***MD na podstawie obliczeń własnych

Tabela 62.

Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni)

Punkt końcowy	Badanie <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>					Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>					Wynik porównania pośredniego	
	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		LSMD (95% CI)*	InsGLAR+ MET+SU		PLC+MET+SU		MD (95% CI)***	MD (95% CI)	IS
	LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	-2,5 (b/d)	154	-0,8 (b/d)	150	-1,7 (-2,5; -1,0)	1,6 (5,03)**	232	-0,42 (4,16)**	114	2,02 (1,02; 3,02)	-3,72 (-4,97; -2,47)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**obliczone na podstawie wartości SEM wskazanej przez autorów badania

***MD na podstawie obliczeń własnych

3.13.3. Epizody hipoglikemii

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi KAN (w dawce 100 lub 300 mg) w skojarzeniu z MET i SU oraz grupą stosującą terapię InsGLAR+MET+SU, w odniesieniu do częstości występowania epizodów hipoglikemii o niewielkim nasileniu oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

W tabelach poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 63.

Częstość występowania epizodów hipoglikemii – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)

Punkt końcowy	Badanie CANTATA-MSU (Wilding 2013, EMA 2013)					Badanie Russell-Jones 2009					Wynik porównania pośredniego	
	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	InsGLAR+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Epizody hipoglikemii o niewielkim nasileniu	42 (26,8)	157	24 (15,4)	156	OR=2,01 (1,15; 3,52)	67 (28,9)	232	19 (16,7)	114	OR= 2,03 (1,15; 3,58)	OR=0,99 (0,45; 2,20)	NIE
					RD=0,11 (0,02; 0,20)					RD= 0,12 (0,03; 0,21)	RD=-0,01 (-0,14; 0,12)	
Epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia	1 (0,6)	157	1 (0,6)	156	OR=0,99 (0,06; 16,03)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	114	OR=n/o	OR=n/o	NIE
					RD=-0,0000 (-0,02; 0,02)					RD= 0,0000 (-0,01; 0,01)	RD=0,0000 (-0,02; 0,02)	

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

Tabela 64.

Częstość występowania epizodów hipoglikemii – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)

Punkt końcowy	Badanie <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013, EMA 2013)</i>				Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>					Wynik porównania pośredniego		
	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	InsGLAR+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Epizody hipoglikemii o niewielkim nasileniu	47 (30,1)	156	24 (15,4)	156	OR=2,37 (1,36; 4,12) RD=0,15 (0,06; 0,24)	67 (28,9)	232	19 (16,7)	114	OR= 2,03 (1,15; 3,58) RD= 0,12 (0,03; 0,21)	OR=1,17 (0,53; 2,58) RD=0,03 (-0,10; 0,16)	NIE
Epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia	1 (0,6)	156	1 (0,6)	156	OR=1,00 (0,06; 16,13) RD=0,0000 (-0,02; 0,02)	0 (0,0)		0 (0,0)		OR=n/o RD= 0,0000 (-0,01; 0,01)	OR=n/o RD=0,0000 (-0,02; 0,02)	
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

3.14. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania CANTATA-SU

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badania CANTATA-SU (publikacje *Cefalu 2013* oraz *Leiter 2015*) względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ ocena parametrów laboratoryjnych.

Analizę wykonano dla okresów obserwacji równych 0.-52. tyg. (główny etap badania), 52.-104. tyg. (etap przedłużony badania) oraz 0.-104. tyg. (całkowity okres obserwacji).

Wszystkie zdarzenia niepożądane raportowano niezależnie od zastosowania u chorych glikemicznego leku ratunkowego (pioglitazonu), za wyjątkiem zdarzeń związanych z diurezą osmotyczną oraz zmniejszeniem objętości krwi krążącej, które raportowano przed rozpoczęciem stosowania terapii ratunkowej.

Według Cochrane Handbook [9] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Zgony

W trakcie pierwszych 52 tyg. trwania badania CANTATA-SU odnotowano 4 zgony, po 2 (0,4%) w grupie KAN (300 mg)+MET oraz GLI+MET. W grupie KAN (100 mg)+MET nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w czasie pierwszych 52 tyg. trwania badania. W etapie przedłużonym badania (52-104 tyg.) także nie zaobserwowano dużej liczby zgonów.

Odnotowano je u 3 (0,8%) chorych z grupy KAN (100 mg)+MET oraz u 1 (0,3%) chorego z grupy KAN (300 mg)+MET.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania zgonów.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 65.
Częstość występowania zgonów – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zgony ogółem	0.-52. tyg.	0 (0,0)	483	2 (0,4)	482	0,13 (0,01; 2,16)	-0,004 (-0,01; 0,003)	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	3 (0,8)*	393	0 (0,0)	381	7,20 (0,75; 69,47)	0,01 (-0,002; 0,02)	NIE
		0.-104. tyg.	3 (0,6)*	483	2 (0,4)**	482	1,50 (0,25; 9,02)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*przyczynami zgonów były: ostre zatrucie chemiczne, krwotok śródczaszkowy oraz zatorowość płucna z współwystępującą ostrą niewydolnością nerek

**u jednej chorej zgon nastąpił z powodu raka płaskonabłonkowego szyjki macicy, u kolejnego chorego zgon odnotowano z powodu zatrzymania akcji serca, które nastąpiło bez świadków

Tabela 66.
Częstość występowania zgonów – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zgony ogółem	0.-52. tyg.	2 (0,4)	485	2 (0,4)	482	0,99 (0,14; 7,08)	-0,00003 (-0,01; 0,01)	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	1 (0,3)*	377	0 (0,0)	381	7,47 (0,15; 376,38)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
		0.-104. tyg.	3 (0,6)***	485	2 (0,4)**	482	1,49 (0,25; 8,98)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*przyczyną zgonu był wypadek drogowy

**u jednej chorej zgon nastąpił z powodu raka płaskonabłonkowego szyjki macicy, u kolejnego chorego zgon odnotowano z powodu zatrzymania akcji serca, które nastąpiło bez świadków

***przyczyną zgonów były: niedokrwistość, wypadek drogowy oraz obrażenia spowodowane upadkiem z dachu

3.14.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

Ogółem, w trakcie trwania badania zdarzenia niepożądane możliwe / prawdopodobnie / bardzo prawdopodobnie związane z badanym lekiem w ocenie badacza wystąpiły u podobnego odsetka chorych we wszystkich grupach – u ok. 29% chorych z grupy KAN (100 mg)+MET, ok. 33% chorych z grupy KAN (300 mg)+MET oraz ok. 28% chorych z grupy GLI+MET.

Znamienną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść grupy badanej, odnotowano w etapie przedłużonym badania w przypadku chorych stosujących KAN (100 mg)+MET. Z kolei, w pierwszych 52 tyg. badania zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem istotnie statystycznie częściej obserwowano u chorych z grupy KAN (300 mg)+MET w porównaniu z grupą kontrolną.

W pozostałych przypadkach nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	0.-52. tyg.	118 (24,4)	483	113 (23,4)	482	1,06 (0,79; 1,42)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	35 (8,9)	393	51 (13,4)	381	0,63 (0,40; 1,00)	-0,04 (-0,09; -0,0005)	NNT=25 (12; 2000)	TAK
		0.-104. tyg.	138 (28,6)*	483	134 (27,8)	482	1,04 (0,78; 1,38)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*część zdarzeń, które odnotowano w pierwszych 52 tyg. badania, jak i po 52. tyg. może się nie sumować, gdyż prawdopodobnie wystąpiły u tych samych chorych

Tabela 68.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	0.-52. tyg.	145 (29,9)	485	113 (23,4)	482	1,39 (1,05; 1,86)	0,06 (0,01; 0,12)	NNH=16 (8; 100)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	42 (11,1)	377	51 (13,4)	381	0,81 (0,52; 1,25)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	159 (32,8)	485	134 (27,8)	482	1,27 (0,96; 1,67)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

U chorych stosujących kanagliflozynę odnotowano niewielki odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych (<10% aż do 104. tyg. badania).

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie GLI+MET w porównaniu z KAN (100 mg)+MET w 0.-52. tyg. badania. Znamienne statystycznie różnice między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, wskazującymi na korzyść obu grup badanych odnotowano natomiast w całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 69.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0.-52. tyg.	24 (5,0)	483	39 (8,1)	482	0,59 (0,35; 1,00)	-0,03 (-0,06; -0,0001)	34 (17; 10000)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	24 (6,1)	393	31 (8,1)	381	0,73 (0,42; 1,28)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	47 (9,7)	483	69 (14,3)*	482	0,65 (0,43; 0,96)	-0,05 (-0,09; -0,005)	20 (12; 200)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w tym m.in. jedno zdarzenie związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej

Tabela 70.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0.-52. tyg.	26 (5,4)	485	39 (8,1)	482	0,64 (0,39; 1,07)	-0,03 (-0,06; 0,004)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	22 (5,8)	377	31 (8,1)	381	0,70 (0,40; 1,23)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	47 (9,7)*	485	69 (14,3)**	482	0,64 (0,43; 0,95)	-0,05 (-0,09; -0,01)	20 (12; 100)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w tym m.in. ciężkie odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz 2 zdarzenia związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej, które wystąpiły u tego samego chorego

**w tym m.in. jedno zdarzenie związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej

3.14.4. Zdarzenia niepożądane

We wszystkich grupach obserwowano zbliżony odsetek zdarzeń niepożądanych, nieznacznie wyższy w grupie GLI+MET. W etapie przedłużonym badania odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej w porównaniu z chorymi stosującymi KAN (100 mg)+MET.

Dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie między grupami KAN (100 i 300 mg) + MET oraz GLI+MET w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Znamienne statystycznie częściej w grupach badanych niż w grupie kontrolnej obserwowano grzybicę narządów płciowych (u mniej niż 14% chorych), poza podgrupą mężczyzn w etapie przedłużonym badania. Jednakże, jak wskazują autorzy publikacji, zdarzenia te miały na ogół łagodne lub umiarkowane nasilenie i były leczone miejscowymi lub doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi, które chory przyjmował na podstawie samodzielnej decyzji lub z polecenia lekarza prowadzącego. Ogółem, w trakcie trwania badania zależność częstości występowania tego zdarzenia od zastosowanej dawki KAN obserwowano u kobiet, jednak nie u mężczyzn.

W trakcie całego czasu trwania badania w grupie KAN (100 mg)+MET istotnie statystycznie częściej niż w grupie GLI+MET obserwowano także zakażenie dróg moczowych. Miały one przeważnie łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

Wszystkie zakażenia grzybicze narządów płciowych i zakażenia dróg moczowych odnotowane w etapie przedłużonym badania były związane z nawrotem tych schorzeń u chorych, którzy wcześniej zgłaszali je w głównym etapie badania.

Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano także w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z diurezą osmotyczną w czasie 0.-104. tyg. Ogółem zdarzenia te były jednak nieliczne i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 71.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg) + MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zdarzenia niepożądane ogółem	0.-52. tyg.	311 (64,4)	483	330 (68,5)	482	0,83 (0,64; 1,09)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	218 (55,5)	393	243 (63,8)	381	0,71 (0,53; 0,94)	-0,08 (-0,15; -0,01)	NNT=13 (7; 100)	TAK
		0.-104. tyg.	354 (73,3)	483	378 (78,4)	482	0,76 (0,56; 1,02)	-0,05 (-0,11; 0,003)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0.-52. tyg.	25 (5,2)	483	28 (5,8)	482	0,89 (0,51; 1,54)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	5 (1,3)	393	8 (2,1)	381	0,60 (0,19; 1,85)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	30 (6,2)	483	35 (7,3)	482	0,85 (0,51; 1,40)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zakażenie dróg moczowych*	0.-52. tyg.	31 (6,4)	483	22 (4,6)	482	1,43 (0,82; 2,51)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		52.-104. tyg.	28 (7,1)	393	20 (5,2)	381	1,38 (0,77; 2,50)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Zakażenie górnych dróg moczowych		51 (10,6)	483	33 (6,8)	482	1,61 (1,02; 2,54)	0,04 (0,002; 0,07)	NNH=25 (14; 500)	TAK
		0.-104. tyg.	1 (0,2)	483	0 (0,0)	482	7,37 (0,15; 371,62)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Grzybica narządów płciowych ogółem	0.-52. tyg.	43 (8,9)	483	8 (1,7)	482	5,79 (2,69; 12,45)	0,07 (0,04; 0,10)	NNH=14 (10; 25)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	16 (4,1)	393	4 (1,0)	381	4,00 (1,32; 12,08)	0,03 (0,01; 0,05)	NNH= 33 (20; 100)	TAK
		0.-104. tyg.	56 (11,6)	483	11 (2,3)	482	5,62 (2,90; 10,86)	0,09 (0,06; 0,12)	NNH=11 (8; 16)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Grzybica narządów płciowych u kobiet**	0.-52. tyg.	26 (11,3)	231	5 (2,3)	219	5,43 (2,05; 14,41)	0,09 (0,04; 0,14)	NNH=11 (7; 25)	TAK
		52.-104. tyg.	9 (5,0)	179	1 (0,6)	163	8,58 (1,07; 68,46)	0,04 (0,01; 0,08)	NNH=25 (12; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg) + MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	32 (13,9)	231	6 (2,7)	219	5,71 (2,34; 13,94)	0,11 (0,06; 0,16)	NNH=9 (6; 16)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Grzybica narządów płciowych u mężczyzn***	0.-52. tyg.	17 (6,7)	252	3 (1,1)	263	6,27 (1,81; 21,66)	0,06 (0,02; 0,09)	NNH=16 (11; 50)	TAK
		52.-104. tyg.	7 (3,3)	214	3 (1,1)	218	1,71 (0,40; 7,27)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	24 (9,5)	252	5 (1,9)	263	5,43 (2,04; 14,47)	0,08 (0,04; 0,12)	NNH=12 (8; 25)	TAK
	Zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną^	52.-104. tyg.	1 (0,3)	393	2 (0,5)	381	0,48 (0,04; 5,35)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	28 (5,8)	483	10 (2,1)	482	2,90 (1,39; 6,05)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (16; 100)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Częstomocz^^	0.-52. tyg.	12 (2,5)	483	1 (0,2)	482	12,25 (1,59; 94,62)	0,02 (0,01; 0,04)	NNH=50 (25; 100)	TAK
	Wielomocz^^		4 (0,8)	483	2 (0,4)	482	2,00 (0,37; 10,99)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej^^^	52.-104. tyg.	0 (0,0)	393	4 (1,0)	381	0,13 (0,02; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0009)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	8 (1,7)	483	11 (2,3)	482	0,72 (0,29; 1,81)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zawroty głowy przy zmianie położenia ciała^^	0.-52. tyg.	3 (0,6)	483	3 (0,6)	482	1,00 (0,20; 4,97)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Niedociśnienie ortostatyczne^^		1 (0,2)	483	0 (0,0)	482	7,37 (0,15; 371,62)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*w tym zapalenie pęcherza moczowego, przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek i zapalenie dróg moczowych

**w tym zakażenie pochwy, zapalenie sromu, kandydoza sromu i pochwy, infekcja grzybicza sromu i pochwy oraz zapalenie sromu i pochwy (dla 104 tyg. także grzybicze zakażenie narządów płciowych)

***w tym zapalenie żołądki, drożdżakowe zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka, kandydoza narządów płciowych i grzybicze zakażenie narządów płciowych (dla 52.-104. tyg. oraz 104 tyg. także nekrotyczne zapalenie napletka)

[^]w tym suchość w jamie ustnej, częstomocz i wielomocz (dla 104 tyg. także nagłe parcie na mocz, konieczność oddawania moczu w nocy, nadmierne pragnienie, pragnienie i zwiększenie ilości wydalanego moczu)

^{^^}zdarzenia te raportowano w okresie przed rozpoczęciem leczenia ratunkowego

^{^^^}w tym odwodnienie, zawroty głowy przy zmianie położenia ciała, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne i omdlenie (dla 104 tyg. także zmniejszenie ciśnienia krwi i omdlenie (stan przed omdleniem))

Tabela 72.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) + MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zdarzenia niepożądane ogółem	0.-52. tyg.	332 (68,5)	485	330 (68,5)	482	1,00 (0,76; 1,31)	-0,0001 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	224 (59,4)	377	243 (63,8)	381	0,83 (0,62; 1,11)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	378 (77,9)	485	378 (78,4)	482	0,97 (0,72; 1,32)	-0,005 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0.-52. tyg.	32 (6,6)	485	28 (5,8)	482	1,15 (0,68; 1,93)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	14 (3,7)	377	8 (2,1)	381	1,80 (0,75; 4,34)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	46 (9,5)	485	35 (7,3)	482	1,34 (0,85; 2,12)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zakażenie dróg moczowych*	0.-52. tyg.	31 (6,4)	485	22 (4,6)	482	1,43 (0,81; 2,50)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		52.-104. tyg.	17 (4,5)	377	20 (5,2)	381	0,85 (0,44; 1,65)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		Zakażenie górnych dróg moczowych	0.-104. tyg.	42 (8,7)	485	33 (6,8)	482	1,29 (0,80; 2,07)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d
				2 (0,4)	485	0 (0,0)	482	7,36 (0,46; 117,82)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Grzybica narządów płciowych ogółem	0.-52. tyg.	54 (11,1)	485	8 (1,7)	482	7,42 (3,49; 15,78)	0,09 (0,06; 0,12)	NNH=11 (8; 16)	TAK
		52.-104. tyg.	13 (3,4)	377	4 (1,0)	381	3,37 (1,09; 10,42)	0,02 (0,003; 0,05)	NNH=50 (20; 333)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) + MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	60 (12,4)	485	11 (2,3)	482	6,04 (3,14; 11,65)	0,10 (0,07; 0,13)	NNH=10 (7; 14)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Grzybica narządów płciowych u kobiet**	0.-52. tyg.	34 (13,9)	244	5 (2,3)	219	6,93 (2,66; 18,06)	0,12 (0,07; 0,16)	NNH=8 (6; 14)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		52.-104. tyg.	8 (4,2)	190	1 (0,6)	163	7,12 (0,88; 57,55)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	TAK
		0.-104. tyg.	38 (15,6)	244	6 (2,7)	219	6,55 (2,71; 15,82)	0,13 (0,08; 0,18)	NNH=7 (5; 12)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Grzybica narządów płciowych u mężczyzn***	0.-52. tyg.	20 (8,3)	241	3 (1,1)	263	7,84 (2,30; 26,74)	0,07 (0,03; 0,11)	NNH=14 (9; 33)	TAK
		52.-104. tyg.	5 (2,7)	187	3 (1,4)	218	1,97 (0,46; 8,35)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	22 (9,1)	241	5 (1,9)	263	5,18 (1,93; 13,92)	0,07 (0,03; 0,11)	NNH=14 (9; 33)	TAK
	Zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną^	52.-104. tyg.	3 (0,8)	377	2 (0,5)	381	1,52 (0,25; 9,15)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	32 (6,6)	485	10 (2,1)	482	3,33 (1,62; 6,86)	0,05 (0,02; 0,07)	NNH=20 (14; 50)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Częstomocz^^	0.-52. tyg.	12 (2,5)	485	1 (0,2)	482	12,20 (1,58; 94,22)	0,02 (0,01; 0,04)	NNH=50 (25; 100)	TAK
	Wielomocz^^		4 (0,8)	485	2 (0,4)	482	2,00 (0,36; 10,95)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej^^^	52.-104. tyg.	3 (0,8)	377	4 (1,0)	381	0,76 (0,17; 3,40)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	12 (2,5)	485	11 (2,3)	482	1,09 (0,47; 2,49)	0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zawroty głowy przy zmianie położenia ciała^^	0.-52. tyg.	2 (0,4)	485	3 (0,6)	482	0,66 (0,11; 3,97)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Niedociśnienie ortostatyczne^^		1 (0,2)	485	0 (0,0)	482	7,34 (0,15; 370,10)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*w tym zapalenie pęcherza moczowego, przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek i zapalenie dróg moczowych

**w tym zakażenie pochwy, zapalenie sromu, kandydoza sromu i pochwy, infekcja grzybicza sromu i pochwy oraz zapalenie sromu i pochwy (dla 104 tyg. także grzybicze zakażenie narządów płciowych)

***w tym zapalenie żołądki, drożdżakowe zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka, kandydoza narządów płciowych i grzybicze zakażenie narządów płciowych (dla 52.-104. tyg. oraz 104 tyg. także nekrotyczne zapalenie napletka)

^w tym suchość w jamie ustnej, częstomocz i wielomocz (dla 104 tyg. także nagłe parcie na mocz, konieczność oddawania moczu w nocy, nadmierne pragnienie, pragnienie i zwiększenie ilości wydalanego moczu)

^^zdarzenia te raportowano w okresie przed rozpoczęciem leczenia ratunkowego

^^^w tym odwodnienie, zawroty głowy przy zmianie położenia ciała, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne i omdlenie (dla 104 tyg. także zmniejszenie ciśnienia krwi i omdlenie (stan przed omdleniem))

3.14.5. Ocena parametrów laboratoryjnych

3.14.5.1. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych

W odniesieniu do większości ocenianych parametrów laboratoryjnych odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami. W porównaniu z grupą kontrolną, w obu grupach chorych stosujących kanagliflozyny, zarówno w głównym, jak i przedłużonym etapie badania, zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w zmianach względem wartości początkowych, w odniesieniu do parametrów takich jak: aktywność AIAT (ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa), AspAT (ang. *asparagine aminotransferase* – aminotransferaza asparaginianowa), stężenie moczanów (większa redukcja w grupach badanych niż kontrolnej), stężenie azotu mocznikowego, hemoglobiny, bilirubiny (większy wzrost w grupie badanej niż kontrolnej; w przypadku bilirubiny znamiennej statystycznie różnicy nie odnotowano jedynie dla KAN (100 mg)+MET w 0.-104. tyg. badania).

Jak wskazali autorzy publikacji, wzrost stężenia bilirubiny nie wiązał się ze wzrostem innych parametrów służących ocenie czynności wątroby. Zmiany stężenia hemoglobiny, bilirubiny i azotu mocznikowego we krwi mogły być natomiast związane z utratą wody związaną z terapią kanagliflozyną.

Znamienne statystycznie różnice między grupami odnotowano także dla aktywności GGT w 0.-52. tyg. badania (redukcja w grupach badanych i wzrost w grupie GLI+MET) oraz stężenia kreatyniny (większy wzrost w grupie kontrolnej niż w grupach badanych) i magnezu (większy wzrost w grupach badanych niż w grupie GLI+MET) w 0.-104. tyg. badania.

Jak wskazali autorzy badania *CANTATA-SU*, w głównym etapie badania nie zaobserwowano znaczących różnic w stężeniu elektrolitów, sodu i potasu w surowicy u chorych stosujących kanagliflozynę w porównaniu z grupą GLI+MET.

W odniesieniu do eGFR odnotowano niewielką redukcję we wszystkich grupach, przy czym była ona niższa u chorych stosujących kanagliflozyny w porównaniu z grupą kontrolną. Istotną statystycznie różnicę między grupami zaobserwowano w pierwszych 52 tyg. badania dla obu dawek KAN. Dla dalszego okresu obserwacji obliczenie istotności statystycznej różnic między grupami nie było możliwe. Wzorzec zmian eGFR różnił się między grupami KAN i GLI.

W grupach badanych redukcja eGFR wystąpiła wcześniej po rozpoczęciu leczenia, następnie stopniowo ulegała osłabieniu do osiągnięcia stabilnego poziomu aż do 104. tyg. badania. Z kolei, w grupie kontrolnej obserwowano postępujący spadek eGFR przez cały 104-tygodniowy okres leczenia glimepirydem.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 73.

Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-10,0 (34,5)	362	9,1 (47,5)	344	-19,10 (-25,25; -12,95)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	0,9 (60,7)	338	9,4 (47,2)	310	-8,50 (-16,84; -0,16)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-3,8 (33,0)	360	7,6 (33,9)	344	-11,40 (-16,35; -6,45)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	1,7 (31,7)	335	10,7 (39,8)	310	-9,00 (-14,58; -3,42)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia bilirubiny względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	7,8 (36,9)	362	-2,4 (37,1)	345	10,20 (4,74; 15,66)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	6,4 (35,7)	339	1,5 (34,4)	311	4,90 (-0,49; 10,29)	NIE
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia azotu mocznikowego we krwi względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	15,3 (29,1)	364	6,5 (26,4)	345	8,80 (4,71; 12,89)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	17,0 (32,1)	339	6,1 (25,1)	312	10,90 (6,49; 15,31)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia moczanów względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-9,9 (19,0)	364	8,0 (19,6)	345	-17,90 (-20,74; -15,06)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-8,9 (18,8)	339	8,3 (21,0)	312	-17,20 (-20,27; -14,13)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	4,6 (8,1)	357	-0,7 (6,5)	337	5,30 (4,21; 6,39)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	3,0 (7,4)	326	-1,8 (7,5)	297	4,80 (3,63; 5,97)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana wskaźnika albumina/kreatynina w moczu względem wartości początkowych [g/mol]	0.-52. tyg.	-0,1 (4,7)	352	0,7 (15,3)	332	-0,80 (-2,52; 0,92)	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-0,02 (b/d)	483**	1,55 (b/d)	482**	-1,57 (n/o)	b/d
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana eGFR względem wartości początkowych [ml/min/1,73 m ²]	0.-52. tyg.	-1,7 (13,19)*	483**	-5,1 (10,98)*	482**	3,40 (1,87; 4,93)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-2,0 (b/d)	483**	-6,2 (b/d)	482**	4,2 (n/o)	b/d
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana aktywności fosfatazy zasadowej względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-2,8 (15,5)	364	-2,8 (15,8)	345	0,0000 (-2,31; 2,31)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Zmiana aktywności GGT względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-12,5 (37,3)	364	4,5 (32,5)	345	-17,00 (-22,14; -11,86)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Zmiana stężenia kreatyniny względem wartości początkowych [%]	0.-104. tyg.	2,2 (13,8)	339	6,7 (13,4)	312	-4,50 (-6,59; -2,41)	TAK
	Zmiana stężenia magnezu względem wartości początkowych [%]	0.-104. tyg.	5,9 (11,0)	339	0,4 (10,3)	312	5,50 (3,86; 7,14)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*SD obliczono na podstawie wartości SE odczytanych z wykresu

**przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji *Leiter 2015*

Tabela 74.
Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-12,2 (37,7)	350	9,1 (47,5)	344	-21,30 (-27,69; -14,91)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-9,2 (40,0)	316	9,4 (47,2)	310	-18,60 (-25,46; -11,74)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-3,1 (39,2)	348	7,6 (33,9)	344	-10,70 (-16,16; -5,24)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-1,0 (35,6)	314	10,7 (39,8)	310	-11,70 (-17,63; -5,77)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia bilirubiny względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	8,2 (39,3)	353	-2,4 (37,1)	345	10,60 (4,93; 16,27)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	13,1 (40,8)	316	1,5 (34,4)	311	11,60 (5,70; 17,50)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia azotu mocznikowego we krwi względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	22,0 (30,8)	353	6,5 (26,4)	345	15,50 (11,25; 19,75)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	20,2 (32,6)	319	6,1 (25,1)	312	14,10 (9,57; 18,63)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia moczanów względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-10,3 (18,8)	353	8,0 (19,6)	345	-18,30 (-21,15; -15,45)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-9,6 (17,1)	319	8,3 (21,0)	312	-17,90 (-20,89; -14,91)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	4,8 (7,5)	349	-0,7 (6,5)	337	5,50 (4,45; 6,55)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	3,5 (8,2)	306	-1,8 (7,5)	297	5,30 (4,05; 6,55)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana wskaźnika albumina/kreatynina w moczu względem wartości początkowych [g/mol]	0.-52. tyg.	-0,9 (6,7)	344	0,7 (15,3)	332	-1,60 (-3,39; 0,19)	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-0,27 (b/d)	485**	1,55 (b/d)	482**	-1,82 (n/o)	b/d
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana eGFR względem wartości początkowych [ml/min/1,73 m ²]	0.-52. tyg.	-3,0 (8,81)*	485**	-5,1 (10,98)*	482**	2,10 (0,84; 3,36)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-104. tyg.	-3,8 (b/d)	485**	-6,2 (b/d)	482**	2,4 (n/o)	b/d
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana aktywności fosfatazy zasadowej względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-4,6 (13,2)	352	-2,8 (15,8)	345	-1,80 (-3,96; 0,36)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Zmiana aktywności GGT względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	-15,8 (38,3)	352	4,5 (32,5)	345	-20,30 (-25,57; -15,03)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Zmiana stężenia kreatyniny względem wartości początkowych [%]	0.-104. tyg.	4,4 (14,5)	319	6,7 (13,4)	312	-2,30 (-4,48; -0,12)	TAK
	Zmiana stężenia magnezu względem wartości początkowych [%]	0.-104. tyg.	7,7 (9,9)	319	0,4 (10,3)	312	7,30 (5,72; 8,88)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*SD obliczono na podstawie wartości SE odczytanych z wykresu

**przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji *Leiter 2015*

3.14.5.2. Częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych

W czasie 0.-104. tyg. badania aktywność AIAT i AspAT przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN) odnotowano u większego odsetka chorych z grup badanych w porównaniu z grupą GLI+MET. Różnice między grupami nie były jednak znamienne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75.
Częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N***	n (%)	N***			
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Aktywność AIAT >3 x GGN	0.-104. tyg.	6 (1,2)*	483	3 (0,6)	482	2,01 (0,50; 8,08)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
	Aktywność AspAT >3 x GGN		5 (1,0)**	483	2 (0,4)	482	2,51 (0,48; 13,00)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*wartość w publikacji wskazuje na 6 (1,3%) chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności

**wartość w publikacji wskazuje na 5 (1,1%) chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności

***przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji *Leiter 2015*

Tabela 76.
Częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N**	n (%)	N**			
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Aktywność AIAT >3 x GGN	0.-104. tyg.	7 (1,4)*	485	3 (0,6)	482	2,34 (0,60; 9,10)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
	Aktywność AspAT >3 x GGN		3 (0,6)	485	2 (0,4)	482	1,49 (0,25; 8,98)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*wartość w publikacji wskazuje na 7 (1,5%) chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności

**przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji *Leiter 2015*

3.15. Ocena bezpieczeństwa KAN +MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-D2

W ramach porównawczej oceny bezpieczeństwa KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU przedstawiono wyniki z badania CANTATA-D2 dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych.

Według Cochrane Handbook [9] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.15.1. Zgony

W badaniu CANTATA-D2 zgon wystąpił u 2 (0,5%) chorych w grupie badanej i nie wystąpił u żadnego chorego w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 77.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		SITA+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>CANTATA-D2</i> (Scherthner 2013)	Zgony ogółem	52 tyg.	2 (0,5)*	377	0 (0,0)	378	7,43 (0,46; 118,98)	0,01 (-0,004; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*jeden ze zgonów był spowodowany zatrzymaniem oddechu i akcji serca, drugi był spowodowany zatrzymaniem akcji serca; obydwa zgony zostały uznane przez badacza jako wątpliwie związane z badanym lekiem

3.15.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

W badaniu *CANTATA-D2* zdarzenia niepożądane możliwe / prawdopodobnie / bardzo prawdopodobnie związane z badanym lekiem w ocenie badacza, występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach. Nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 78.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) +MET+SU		SITA+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>CANTATA-D2</i> (<i>Schernthaler 2013</i>)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	52 tyg.	128 (34,0)	377	105 (27,8)	378	1,34 (0,98; 1,82)	0,06 (-0,004; 0,13)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.15.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *CANTATA-D2* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach. Nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Autorzy badania wskazali ponadto na brak występowania ciężkich zakażeń dróg moczowych u chorych leczonych KAN.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 79.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) +MET+SU		SITA+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	24 (6,4)	377	21 (5,6)	378	1,16 (0,63; 2,11)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
	Grzybica narządów płciowych ogółem		0 (0,0)	377	0 (0,0)	378	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.15.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *CANTATA-D2* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (odpowiednio 76,7% vs 77,5% chorych). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Istotnych różnic między grupami nie wykazano w badaniu także w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W ramach poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych, znamiennej statystycznie różnicę między grupami, na niekorzyść grupy badanej, odnotowano jedynie w przypadku grzybicy narządów płciowych (ocena ogółem, ocena u kobiet i ocena u mężczyzn). Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 80.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		SITA+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-D2 (Schernthaner 2013)	Zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	289 (76,7)	377	293 (77,5)	378	0,95 (0,68; 1,34)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		20 (5,3)	377	11 (2,9)	378	1,87 (0,88; 3,96)	0,02 (-0,004; 0,05)	n/d	NIE
	Grzybica narządów płciowych ogółem		45 (11,9)	377	8 (2,1)	378	6,27 (2,91; 13,49)	0,10 (0,06; 0,13)	10 (7; 16)	TAK
	Grzybica narządów płciowych u kobiet*		26 (15,3)	170	7 (4,3)	163	4,02 (1,69; 9,55)	0,11 (0,05; 0,17)	9 (5; 20)	TAK
	Grzybica narządów płciowych u mężczyzn**		19 (9,2)	207	1 (0,5)	215	21,63 (2,87; 163,10)	0,09 (0,05; 0,13)	11 (7; 20)	TAK
	Zakażenie dróg moczowych		15 (4,0)	377	21 (5,6)	378	0,70 (0,36; 1,39)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
	Częstomocz		6 (1,6)	377	5 (1,3)	378	1,21 (0,37; 3,99)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Wielomocz		3 (0,8)	377	0 (0,0)	378	7,45 (0,77; 71,82)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE
	Zawroty głowy przy zmianie położenia ciała		0 (0,0)	377	2 (0,5)	378	0,14 (0,01; 2,17)	-0,01 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
	Niedociśnienie ortostatyczne		0 (0,0)	377	1 (0,3)	378	0,14 (0,003; 6,84)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w tym zakażenie pochwy, kandydoza sromu i pochwy, infekcja grzybicza sromu i pochwy oraz zapalenie sromu i pochwy; u 8 (30,8%) z 26 chorych leczonych terapią skojarzoną KAN oraz u 2 (28,6%) z 7 chorych leczonych terapią skojarzoną SITA wystąpiły nawroty grzybicy narządów płciowych

**w tym zapalenie żołądki, drożdżakowe zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka, kandydoza narządów płciowych i grzybicze zakażenie narządów płciowych; u 2 (10,5%) z 19 chorych leczonych terapią skojarzoną KAN wystąpiły nawroty grzybicy narządów płciowych, nie wystąpiły one u chorego leczonego terapią skojarzoną SITA

3.15.5. Ocena parametrów laboratoryjnych

W badaniu *CANTATA-D2*, w przypadku większości ocenianych parametrów laboratoryjnych wykazano, iż średnia procentowana zmiana względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej. Wyjątkiem jest średnia zmiana eGFR względem wartości początkowych, dla której nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 81.
Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		SITA+MET+SU		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
CANTATA-D2 (Schernthaner 2013)	Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych [%]	52 tyg.	-3,5 (38,1)	250	7,9 (50,0)	209	-11,40 (-19,66; -3,14)	TAK
	Zmiana stężenia bilirubiny względem wartości początkowych [%]		12,2 (40,1)	250	2,7 (35,5)	210	9,50 (2,59; 16,41)	TAK
	Zmiana stężenia azotu mocznikowego we krwi względem wartości początkowych [%]		18,1 (30,5)	250	5,0 (25,2)	210	13,10 (8,01; 18,19)	TAK
	Zmiana stężenia moczanów względem wartości początkowych [%]		-6,5 (18,2)	250	6,2 (18,3)	210	-12,70 (-16,05; -9,35)	TAK
	Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych [%]		3,7 (6,2)	246	-1,8 (6,5)	201	5,50 (4,31; 6,69)	TAK
	Zmiana eGFR względem wartości początkowych [%]		-4,7 (11,6)	250	-4,5 (14,6)	210	-0,20 (-2,64; 2,24)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.16. Ocena bezpieczeństwa KAN +MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU

W ramach porównawczej oceny bezpieczeństwa KAN+MET+SU vs PLC+MET+SU przedstawiono wyniki z badania *CANTATA-MSU* dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych.

Ocena profilu bezpieczeństwa KAN+MET+SU względem PLC+MET+SU została przedstawiona na podstawie porównania bezpośredniego, w związku z tym przedstawiono ją jako pierwszą, pomimo tego, iż PLC nie jest komparatorem w niniejszej analizie.

Według Cochrane Handbook [9] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. Zgon

W badaniu *CANTATA-MSU* przez cały okres obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 82.
Częstość występowania zgonu – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zgon	52 tyg.	0 (0,0)	157	0 (0,0)	156	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	0 (0,0)	127	0 (0,0)	119	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

Tabela 83.
Częstość występowania zgonu – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zgon	52 tyg.	0 (0,0)	156	0 (0,0)	156	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	0 (0,0)	128	0 (0,0)	119	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.16.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *CANTATA-MSU* odnotowano tylko 1 przypadek ciężkiego działania niepożądanego – u chorego stosującego KAN w dawce 300 mg wystąpiło zakażenie dróg moczowych prowadzące do hospitalizacji. Różnice między grupami badanymi a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych nie były jednak istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 84.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Ciężkie działania niepożądane ogółem	52 tyg.	0 (0,0)	157	0 (0,0)	156	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

Tabela 85.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Ciężkie działania niepożądane ogółem	52 tyg.	1 (0,6)*	156	0 (0,0)	156	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*zakażenie dróg moczowych prowadzące do hospitalizacji

3.16.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

W obu badanych grupach zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w czasie 52 tygodni okresu obserwacji występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej KAN niż w grupie kontrolnej. W przypadku analizy jedynie dla fazy przedłużonej badania (16-52 tyg.) nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych badanym lekiem.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 86.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem*	52 tyg.	41 (26,1)	157	24 (15,4)	156	1,94 (1,11; 3,41)	0,11 (0,02; 0,20)	9 (5; 50)	TAK
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	11 (8,7)	127	4 (3,4)	119	2,73 (0,84; 8,81)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie związane z badanym lekiem według oceny badaczy

Tabela 87.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem*	52 tyg.	57 (36,5)	156	24 (15,4)	156	3,17 (1,84; 5,45)	0,21 (0,12; 0,31)	4 (3; 8)	TAK
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	21 (16,4)	128	4 (3,4)	119	5,64 (1,88; 16,97)	0,13 (0,06; 0,20)	7 (5; 16)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie związane z badanym lekiem według oceny badaczy

3.16.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *CANTATA-MSU* w obu rozpatrywanych grupach badanych ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej niż w grupie kontrolnej, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 88.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	52 tyg.	7 (4,5)	157	13 (8,3)	156	0,51 (0,20; 1,32)	-0,04 (-0,09; 0,02)	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	3 (2,4)	127	6 (5,0)	119	0,46 (0,11; 1,86)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

Tabela 89.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	52 tyg.	8 (5,1)	156	13 (8,3)	156	0,59 (0,24; 1,48)	-0,03 (-0,09; 0,02)	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	2 (1,6)	128	6 (5,0)	119	0,30 (0,06; 1,51)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.16.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *CANTATA-MSU* w obu rozpatrywanych grupach badanych zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały ze zbliżoną częstością jak w grupie kontrolnej (różnice między grupami nie były istotne statystycznie).

W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych, istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (KAN w dawce 100 mg i 300 mg) niż kontrolnej wystąpiła grzybica narządów płciowych ogółem (oba analizowane okresy obserwacji) oraz grzybica narządów płciowych u kobiet (52 tygodnie okresu obserwacji). Dodatkowo wśród chorych stosujących KAN w dawce 300 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną (52 tygodnie okresu obserwacji). W przypadku pozostałych rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano występowania znamienych statystycznie różnic między grupami.

Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z grzybicą narządów płciowych u kobiet i mężczyzn miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i doprowadziły one do przerwania udziału w badaniu u bardzo niewielu chorych (łącznie 3 kobiety i 1 mężczyzna). Większość zdarzeń była raportowana w czasie pierwszych 26. tygodni leczenia. Wszyscy mężczyźni stosujący KAN, u których wystąpiła grzybica narządów płciowych byli nieobrzezani, a u 3 (27,3%) z 11 mężczyzn występowało wcześniej zapalenie żołądki/ zapalenie żołądki i napletka. Również w przypadku kobiet grzybicą narządów płciowych częściej zdarzenie to wystąpiło u tych kobiet, u których grzybica narządów płciowych występowała w przeszłości. Zakażenia grzybicze narządów płciowych leczono terapiami przeciwgrzybicznymi (leki miejscowe i/lub doustne) przepisany przez podmiot świadczący opiekę zdrowotną lub samodzielnie zainicjowanymi przez chorego, bez przerywania stosowania badanego leku.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 90.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zdarzenia niepożądane ogółem*	52 tyg.	106 (67,5)	157	111 (71,2)	156	0,84 (0,52; 1,36)	-0,04 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	64 (50,4)	127	53 (44,5)	119	1,27 (0,77; 2,09)	0,06 (-0,07; 0,18)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*	52 tyg.	11 (7,0)	157	7 (4,5)	156	1,60 (0,61; 4,25)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	2 (1,6)	127	2 (1,7)	119	0,94 (0,13; 6,75)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg moczowych*	52 tyg.	13 (8,3)	157	12 (7,7)	156	1,08 (0,48; 2,45)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	4 (3,1)	127	4 (3,4)	119	0,93 (0,23; 3,83)	-0,002 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
	Grzybica narządów płciowych ogółem	52 tyg.	21 (13,4)	157	5 (3,2)	156	4,66 (1,71; 12,71)	0,10 (0,04; 0,16)	10 (6; 25)	TAK
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	5 (3,9)	127	0 (0,0)	119	7,16 (1,22; 42,00)	0,04 (0,002; 0,08)	25 (12; 500)	TAK
	Grzybica narządów płciowych u mężczyzn*	52 tyg.^	6 (7,9)	76	1 (1,3)	76	6,43 (0,75; 54,74)	0,07 (-0,0000; 0,13)	n/d	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)**	1 (1,6)	62	0 (0,0)	61	7,27 (0,14; 366,47)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Grzybica narządów płciowych u kobiet*	52 tyg.^ [^]	15 (18,5)	81	4 (5,0)	80	4,32 (1,37; 13,65)	0,14 (0,04; 0,23)	7 (4; 25)	TAK
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.) ^{***}	4 (6,2)	65	0 (0,0)	58	6,96 (0,95; 50,79)	0,06 (-0,004; 0,13)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną*	52 tyg. ^{^^^}	9 (5,7)	157	3 (1,9)	156	3,10 (0,82; 11,68)	0,04 (-0,004; 0,08)	n/d	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.) [#]	1 (0,8)	127	0 (0,0)	119	6,94 (0,14; 350,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej*	52 tyg. ^{##}	1 (0,6)	157	3 (1,9)	156	0,33 (0,03; 3,18)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.) ^{###}	1 (0,8)	127	1 (0,8)	119	0,94 (0,06; 15,14)	-0,0005 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*raportowane bez względu na stosowaną terapię ratunkową

**w tym zapalenie żołądki

***w tym zapalenie sromu, kandydoza sromu i pochwy, infekcja grzybicza sromu i pochwy

[^]w tym zapalenie żołądki, drożdżakowe zapalenie żołądki oraz zapalenie żołądki i napletka

^{^^}w tym zakażenie pochwy, zapalenie sromu, kandydoza sromu i pochwy, infekcja grzybicza sromu i pochwy oraz zapalenie sromu i pochwy

^{^^^}w tym suchość w jamie ustnej, częstomocz i wielomocz, nagłe parcie na mocz, konieczność oddawania moczu w nocy, pragnienie i zwiększenie ilości wydalanego moczu

[#]w tym suchość w jamie ustnej i zwiększenie ilości wydalanego moczu

^{##}w tym zawroty głowy przy zmianie położenia ciała, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne i omdlenie

^{###}w tym zawroty głowy przy zmianie położenia ciała, niedociśnienie i omdlenie

Tabela 91.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zdarzenia niepożądane ogółem*	52 tyg.	114 (73,1)	156	111 (71,2)	156	1,10 (0,67; 1,81)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	72 (56,3)	128	53 (44,5)	119	1,60 (0,97; 2,65)	0,12 (-0,01; 0,24)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*	52 tyg.	12 (7,7)	156	7 (4,5)	156	1,77 (0,68; 4,63)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	3 (2,3)	128	2 (1,7)	119	1,40 (0,23; 8,55)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg moczowych*	52 tyg.	13 (8,3)	156	12 (7,7)	156	1,09 (0,48; 2,47)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	5 (3,9)	128	4 (3,4)	119	1,17 (0,31; 4,46)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
	Grzybica narządów płciowych ogółem	52 tyg.	18 (11,5)	156	5 (3,2)	156	3,94 (1,42; 10,89)	0,08 (0,03; 0,14)	12 (7; 33)	TAK
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)	5 (3,9)	128	0 (0,0)	119	7,11 (1,21; 41,69)	0,04 (0,002; 0,08)	25 (12; 500)	TAK
	Grzybica narządów płciowych u mężczyzn*	52 tyg.^	5 (5,7)	87	1 (1,3)	76	4,57 (0,52; 40,04)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)**	3 (4,2)	71	0 (0,0)	61	6,61 (0,67; 65,05)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Grzybica narządów płciowych u kobiet*	52 tyg.^	13 (18,8)	69	4 (5,0)	80	4,41 (1,37; 14,25)	0,14 (0,03; 0,24)	7 (4; 33)	TAK
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)***	2 (3,5)	57	0 (0,0)	58	7,66 (0,47; 123,91)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną*	52 tyg.^^	11 (7,1)	156	3 (1,9)	156	3,87 (1,06; 14,15)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)#	1 (0,8)	128	0 (0,0)	119	6,89 (0,14; 348,01)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej*	52 tyg.##	6 (3,8)	156	3 (1,9)	156	2,04 (0,50; 8,31)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		Faza przedłużona (26.-52. tyg.)###	3 (2,3)	128	1 (0,8)	119	2,83 (0,29; 27,61)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*raportowane bez względu na stosowaną terapię ratunkową

**w tym zapalenie żołądki

***w tym zapalenie sromu, kandydoza sromu i pochwy, infekcja grzybicza sromu i pochwy

^w tym zapalenie żołądki, drożdżakowe zapalenie żołądki oraz zapalenie żołądki i napletka

^^w tym zakażenie pochwy, zapalenie sromu, kandydoza sromu i pochwy, infekcja grzybicza sromu i pochwy oraz zapalenie sromu i pochwy

^^^w tym suchość w jamie ustnej, częstomocz i wielomocz, nagłe parcie na mocz, konieczność oddawania moczu w nocy, pragnienie i zwiększenie ilości wydalanego moczu

#w tym suchość w jamie ustnej i zwiększenie ilości wydalanego moczu

##w tym zawroty głowy przy zmianie położenia ciała, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne i omdlenie

###w tym zawroty głowy przy zmianie położenia ciała, niedociśnienie i omdlenie

3.16.6. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych

W badaniu *CANTATA-MSU*, wśród chorych stosujących KAN w dawce 100 mg w czasie 52 tygodni okresu obserwacji, odnotowano istotnie statycznie większą zmianę stężenia azotu mocznikowego we krwi, magnezu, moczanów i hemoglobiny względem wartości początkowych niż w grupie kontrolnej.

Wśród chorych stosujących KAN w dawce 300 mg w czasie 52 tygodni okresu obserwacji, istotnie statycznie większą zmianę względem wartości początkowych niż w grupie kontrolnej odnotowano w przypadku aktywności AIAT, stężenia azotu mocznikowego we krwi, stężenia kreatyniny, eGFR, stężenia magnezu, stężenia moczanów i stężenia hemoglobiny.

W przypadku zmiany pozostałych rozpatrywanych parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych nie wykazano między grupami występowania różnic istotnych statystycznie.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 92.

Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana aktywności AIAT [j./l] względem wartości początkowych [%]	52 tyg.	-3,8 (31,5)	107	6,6 (48,2)	88	-10,40 (-22,11; 1,31)	NIE
	Zmiana aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) względem wartości początkowych [%]		-12,3 (b/d)	b/d	36,0 (b/d)	b/d	-48,3 (n/o)	b/d
	Zmiana stężenia azotu mocznikowego [mmol/l] we krwi względem wartości początkowych [%]		14,5 (29,0)	108	5,5 (24,5)	89	9,00 (1,53; 16,47)	TAK
	Zmiana stężenia chlorków [mmol/l] względem wartości początkowych [%]		0,6 (2,6)	108	0,1 (2,9)	89	0,50 (-0,28; 1,28)	NIE
	Zmiana stężenia kreatyniny [μmol/l] względem wartości początkowych [%]		2,5 (11,8)	108	2,8 (12,2)	89	-0,30 (-3,67; 3,07)	NIE
	Zmiana eGFR [ml/min/1,73 m ²] względem wartości początkowych [%]		-1,6 (13,7)	108	-1,9 (12,9)	89	0,30 (-3,42; 4,02)	NIE
	Zmiana stężenia magnezu [mmol/l] względem wartości początkowych [%]		7,1 (10,3)	108	-1,1 (7,8)	89	8,20 (5,67; 10,73)	TAK
	Zmiana stężenia fosforanów [mmol/l] względem wartości początkowych [%]		2,2 (14,6)	108	4,6 (15,0)	89	-2,40 (-6,56; 1,76)	NIE
	Zmiana stężenia potasu [mmol/l] względem wartości początkowych [%]		1,3 (10,0)	108	1,7 (9,9)	89	-0,40 (-3,19; 2,39)	NIE
	Zmiana stężenia sodu [mmol/l] względem wartości początkowych [%]		0,7 (1,9)	108	0,7 (2,4)	89	0,00 (-0,61; 0,61)	NIE
	Zmiana stężenia moczanów [μmol/l] względem wartości początkowych [%]		-8,8 (20,4)	108	0,7 (20,2)	89	-9,50 (-15,19; -3,81)	TAK
	Zmiana stężenia hemoglobiny [g/l] względem wartości początkowych [%]		4,2 (5,7)	105	-1,6 (6,0)	86	5,80 (4,13; 7,47)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

Tabela 93.
Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	Zmiana aktywności AIAT [j./l] względem wartości początkowych [%]	52 tyg.	-9,7 (33,2)	108	6,6 (48,2)	88	-16,30 (-28,16; -4,44)	TAK
	Zmiana aktywności GGT względem wartości początkowych [%]		-8,6 (b/d)	b/d	36,0 (b/d)	b/d	-44,60 (n/o)	b/d
	Zmiana stężenia azotu mocznikowego [mmol/l] we krwi względem wartości początkowych [%]		17,5 (29,3)	109	5,5 (24,5)	89	12,00 (4,51; 19,49)	TAK
	Zmiana stężenia chlorków [mmol/l] względem wartości początkowych [%]		0,6 (2,3)	109	0,1 (2,9)	89	0,50 (-0,24; 1,24)	NIE
	Zmiana stężenia kreatyniny [μmol/l] względem wartości początkowych [%]		7,7 (20,5)	109	2,8 (12,2)	89	4,90 (0,29; 9,51)	TAK
	Zmiana eGFR [ml/min/1,73 m ²] względem wartości początkowych [%]		-5,8 (14,5)	109	-1,9 (12,9)	89	-3,90 (-7,72; -0,08)	TAK
	Zmiana stężenia magnezu [mmol/l] względem wartości początkowych [%]		9,7 (9,5)	109	-1,1 (7,8)	89	10,80 (8,39; 13,21)	TAK
	Zmiana stężenia fosforanów [mmol/l] względem wartości początkowych [%]		4,2 (14,5)	109	4,6 (15,0)	89	-0,40 (-4,54; 3,74)	NIE
	Zmiana stężenia potasu [mmol/l] względem wartości początkowych [%]		0,6 (8,7)	109	1,7 (9,9)	89	-1,10 (-3,73; 1,53)	NIE
	Zmiana stężenia sodu [mmol/l] względem wartości początkowych [%]		0,5 (1,8)	109	0,7 (2,4)	89	-0,20 (-0,80; 0,40)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Zmiana stężenia moczanów [$\mu\text{mol/l}$] względem wartości początkowych [%]		-9,4 (17,5)	109	0,7 (20,2)	89	-10,10 (-15,43; -4,77)	TAK
	Zmiana stężenia hemoglobiny [g/l] względem wartości początkowych [%]		4,4 (5,8)	107	-1,6 (6,0)	86	6,00 (4,32; 7,68)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.17. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU na podstawie wyników porównania pośredniego

W ramach oceny bezpieczeństwa KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Według Cochrane Handbook [9] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.17.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi KAN (w dawce 100 lub 300 mg) w skojarzeniu z MET i SU oraz grupą stosującą terapię InsGLAR+MET+SU w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

W tabelach poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 94.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)

Punkt końcowy	Badanie <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>					Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>					Wynik porównania pośredniego	
	KAN (100 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	InsGLAR+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	7 (4,5)	157	13 (8,3)	156	OR=0,51 (0,20; 1,32)	16 (6,9)*	232	8 (7,0)	114	OR=0,98 (0,41; 2,37)	OR=0,52 (0,14; 1,89)	NIE
					RD=-0,04 (-0,09; 0,02)					RD=-0,001 (-0,06; 0,06)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

*w publikacji wskazano, że dane przedstawiono dla populacji ITT. Brak możliwości dokładnego dopasowania n do odsetka podanego przez autorów (7%) przy wskazanej wartości N. Ponieważ dane dotyczą ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatora (względem ocenianej interwencji), konserwatywnie przyjęto n, które po zaokrągleniu w górę daje wartość 7%

Tabela 95.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)

Punkt końcowy	Badanie <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>					Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>					Wynik porównania pośredniego	
	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	InsGLAR+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	8 (5,1)	156	13 (8,3)	156	OR=0,59 (0,24; 1,48)	16 (6,9)*	232	8 (7,0)	114	OR=0,98 (0,41; 2,37)	OR=0,60 (0,17; 2,13)	NIE
					RD=-0,03 (-0,09; 0,02)					RD=-0,001 (-0,06; 0,06)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

*w publikacji wskazano, że dane przedstawiono dla populacji ITT. Brak możliwości dokładnego dopasowania n do odsetka podanego przez autorów (7%) przy wskazanej wartości N. Ponieważ dane dotyczą ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatora (względem ocenianej interwencji), konserwatywnie przyjęto n, które po zaokrągleniu w górę daje wartość 7%

3.17.2. Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi KAN (w dawce 100 lub 300 mg) w skojarzeniu z MET i SU oraz grupą stosującą terapię InsGLAR+MET+SU w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W odniesieniu do poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, wykonanie porównania pośredniego było możliwe jedynie w przypadku zakażeń dróg moczowych. Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między rozpatrywanymi grupami w odniesieniu częstości występowania zakażeń dróg moczowych.

W tabelach poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 96.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)

Punkt końcowy	Badanie CANTATA-MSU (Wilding 2013)					Badanie Russell-Jones 2009					Wynik porównania pośredniego	
	KAN (100 mg) +MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	InsGLAR+ MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem	106 (67,5)	157	111 (71,2)	156	OR=0,84 (0,52; 1,36) RD=-0,04 (-0,14; 0,07)	127 (54,7)	232	64 (56,1)	114	OR=0,94 (0,60; 1,48) RD=-0,01 (-0,13; 0,10)	OR=0,89 (0,46; 1,73) RD=-0,03 (-0,19; 0,13)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	11 (7,0)	157	7 (4,5)	156	OR=1,60 (0,61; 4,25) RD=0,03 (-0,03; 0,08)	5 (2,2)	232	1 (0,9)	114	OR=2,49 (0,29; 21,56) RD=0,01 (-0,01; 0,04)	OR=0,64 (0,06; 6,83) RD=0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
Zakażenie dróg moczowych	13 (8,3)*	157	12 (7,7)*	156	OR=1,08 (0,48; 2,45) RD=0,01 (-0,05; 0,07)	3 (1,3)	232	2 (1,8)	114	OR=0,73 (0,12; 4,45) RD=-0,005 (-0,03; 0,02)	OR=1,48 (0,20; 10,74) RD=0,02 (-0,05; 0,08)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

*raportowane bez względu na stosowaną terapię ratunkową

Tabela 97.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)

Punkt końcowy	Badanie <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>					Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>					Wynik porównania pośredniego	
	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	InsGLAR+MET+SU		PLC+MET+SU		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem	114 (73,1)	156	111 (71,2)	156	OR=1,10 (0,67; 1,81)	127 (54,7)	232	64 (56,1)	114	OR=0,94 (0,60; 1,48)	OR=1,17 (0,60; 2,29)	NIE
					RD=0,02 (-0,08; 0,12)					RD=-0,01 (-0,13; 0,10)	RD=0,03 (-0,12; 0,18)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	12 (7,7)	156	7 (4,5)	156	OR=1,77 (0,68; 4,63)	5 (2,2)	232	1 (0,9)	114	OR=2,49 (0,29; 21,56)	OR=0,71 (0,07; 7,52)	NIE
					RD=0,03 (-0,02; 0,09)					RD=0,01 (-0,01; 0,04)	RD=0,02 (-0,04; 0,08)	
Zakażenie dróg moczowych	13 (8,3)	156	12 (7,7)	156	OR=1,09 (0,48; 2,47)	3 (1,3)	232	2 (1,8)	114	OR=0,73 (0,12; 4,45)	OR=1,49 (0,21; 10,85)	NIE
					RD=0,01 (-0,05; 0,07)					RD=-0,005 (-0,03; 0,02)	RD=0,02 (-0,05; 0,08)	
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

3.18. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa KAN na podstawie wyników programu badawczego CANVAS

W ramach programu badawczego CANVAS zintegrowano dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych (CANVAS i CANVAS-R), w których uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2, u których odnotowano podwyższone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Celem programu była ocena wpływu terapii KAN na ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek oraz ogólna ocena profilu bezpieczeństwa KAN w porównaniu do PLC.

Według Cochrane Handbook [9] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W podrozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

3.18.1. Ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji

Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym w programie CANVAS była ocena ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, wśród chorych stosujących KAN.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w programie CANVAS ryzyko wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej, ryzyko progresji albuminurii czy ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności nerek (złożony punkt końcowy).

Pierwszorzędowy punkt końcowy odnotowano w programie CANVAS istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC (odpowiednio 26,93 vs 31,48 chorych u których wystąpiło zdarzenie na 1 000 pacjento-lat). Wartość parametru HR wraz z 95% CI dla tego punktu wynosiła 0,86 (0,75; 0,97), a p-wartość wskazana przez autorów badania była mniejsza niż 0,001 w przypadku testowania hipotezy *non-inferiority* oraz równa około 0,02 dla hipotezy *superiority*.

Mniejsza częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego została wykazana w programie dla większości rozpatrywanych podgrup chorych, w tym dla analizy przeprowadzonej w podgrupie chorych uczestniczących w badaniu CANVAS i chorych z badania CANVAS-R.

Istotnej statystycznie różnicy między grupami nie wykazano w przypadku drugorzędowego punktu końcowego tj. ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny. W związku z tym zgodnie z protokołem badania przerwano w programie CANVAS testowanie hipotezy *superiority* dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych.

W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących funkcjonowania nerek wykazano, iż progresja albuminurii występowała rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC (odpowiednio 89,38 vs 128,71 chorych u których wystąpiło zdarzenie na 1 000 pacjento-lat). Efekt ten był większy w podgrupie chorych z badania CANVAS-R niż chorych z badania CANVAS. Regresja albuminurii występowała częściej w grupie KAN niż w grupie PLC (odpowiednio 293,43 vs. 187,45 chorych na 1 000 pacjento-lat).

W przypadku analizy złożonego punktu końcowego tj. 40%-owej redukcji eGFR, leczenia nerkozastępczego i zgonu z powodu choroby nerek, wykazano iż ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było mniejsze wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC (HR wraz z 95% CI wynosiło 0,60 (0,47 to 0,77)).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 98.

Ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS
					Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N		
Program badawczy CANVAS (Neal 2017)	Zgon z powodów sercowo-naczyniowych oraz zawał serca i udar nie prowadzący do zgonu	Ogółem		188,2 tyg.	26,93	5 795	31,48	4 347	0,86 (0,75; 0,97)	TAK [^]
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS			26,89	b/d [#]	30,36	b/d [#]	0,88 (0,75; 1,03)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R			27,05	b/d [#]	32,95	b/d [#]	0,82 (0,66; 1,01)	NIE
		Wiek	<65 r.ż.		22,0	b/d	23,6	b/d	0,91 (0,76; 1,10)	NIE
			≥65 r.ż.		33,8	b/d	42,3	b/d	0,80 (0,67; 0,95)	TAK
		Płeć	Mężczyźni		29,8	3 759	35,1	2 750	0,86 (0,74; 1,00)	NIE
			Kobiety		21,7	2 036	25,0	1 597	0,84 (0,66; 1,06)	NIE
		Rasa	Biała		29,1	4 508	34,2	3 436	0,84 (0,73; 0,96)	TAK
			Czarna		18,6	777	37,0	507	0,45 (0,19; 1,03)	NIE
			Azjatycka		18,8	176	18,4	160	1,08 (0,72; 1,64)	NIE
			Inna		25,3	334	24,5	244	1,01 (0,57; 1,80)	NIE
		Region geograficzny	Ameryka Północna		26,7		30,3		0,84 (0,65; 1,09)	NIE
			Ameryka Centralna i Środkowa		26,7	b/d	33,8	b/d	0,84 (0,53; 1,33)	NIE
Europa	28,1			35,0		0,80 (0,65; 0,99)	TAK			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS
					Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N		
		BMI [kg/m ²]	Reszta świata		26,0		28,2		0,94 (0,75; 1,18)	NIE
			<30		25,6		27,8		0,97 (0,79; 1,20)	NIE
			≥30		27,8		34,0		0,79 (0,67; 0,93)	TAK
		Ciśnienie krwi	Skurczowe ≥140 mm Hg lub rozkurczowe ≥90 mm Hg		28,1	b/d	34,0	b/d	0,84 (0,70; 1,01)	NIE
			Skurczowe <140 mm Hg lub rozkurczowe <90 mm Hg		26,1	b/d	29,5	b/d	0,88 (0,74; 1,04)	NIE
		Czas trwania cukrzycy	≥10 lat		27,0	b/d	33,2	b/d	0,81 (0,70; 0,95)	TAK
			<10 lat		26,6	b/d	27,7	b/d	0,96 (0,76; 1,22)	NIE
		Poziom hemoglobiny glikowanej	<8%		24,7	b/d	26,9	b/d	0,94 (0,77; 1,15)	NIE
			≥8%		28,8	b/d	35,3	b/d	0,80 (0,68; 0,94)	TAK
		eGFR	30-<60 ml/min/1,73 m ²		36,4	b/d	49,3	b/d	0,70 (0,55; 0,90)	TAK
			60-<90 ml/min/1,73 m ²		26,8	b/d	29,0	b/d	0,95 (0,80; 1,13)	NIE
			≥90 ml/min/1,73 m ²		20,8	b/d	23,6	b/d	0,84 (0,62; 1,12)	NIE
			Tak		34,1	3 756	41,3	2 900	0,82 (0,72; 0,95)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS
					Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N		
		Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Nie		15,8	2 039	15,5	1 447	0,98 (0,74; 1,30)	NIE
			Tak		33,9	1 176	43,2	937		0,75 (0,58; 0,97)
		Choroba naczyń obwodowych w wywiadzie	Nie		25,4	4 619	28,8	3 410	0,89 (0,77; 1,03)	NIE
			Tak		42,2	803	51,4	658		0,80 (0,61; 1,05)
		Niewydolność serca w wywiadzie	Nie		24,8	4 992	28,3	3 689	0,87 (0,76; 1,01)	NIE
			Tak		44,4	136	74,3	102		0,56 (0,28; 1,13)
		Amputacja w wywiadzie	Nie		26,5	5 659	30,8	4 245	0,86 (0,76; 0,98)	TAK
			Tak		32,0	2 890	37,4	2 205		0,85 (0,72; 1,00)
		Stosowanie insuliny w wywiadzie	Nie		21,9	2 905	25,6	2 142	0,87 (0,71; 1,06)	NIE
			Tak		26,3	4 329	31,6	3 270		0,84 (0,72; 0,97)
		Stosowanie statyn w wywiadzie	Nie		28,7	1 466	31,1	1 077	0,91 (0,71; 1,16)	NIE
			Tak		30,3	4 233	34,8	3 233		0,87 (0,75; 1,00)
		Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w wywiadzie	Nie		18,5	1 562	22,4	1 114	0,82 (0,61; 1,09)	NIE
			Tak		27,6	4 645	31,4	3 471		0,88 (0,76; 1,01)
		Stosowanie inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron w wywiadzie	Nie		24,4	1 150	31,8	876	0,77 (0,58; 1,03)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS
					Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N		
		Stosowanie β-blokerów w wywiadzie	Tak		29,5	3 039	39,0	2382	0,75 (0,64; 0,88)	TAK
			Nie		24,2	2 756	23,2	1 965	1,04 (0,85; 1,28)	NIE
		Stosowanie leków moczopędnych w wywiadzie	Tak		27,6	2 536	41,0	1 954	0,66 (0,56; 0,79)	TAK
			Nie		26,4	3 259	24,0	2 393	1,11 (0,93; 1,34)	NIE
	Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	Ogółem			11,60	5 795	12,84	4 347	0,87 (0,72; 1,06)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS			12,15	b/d [#]	13,73	b/d [#]	0,88 (0,70; 1,10)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R			10,06	b/d [#]	11,60	b/d [#]	0,86 (0,61; 1,22)	NIE
	Zawał serca (bez zgonu)	Ogółem			9,74	5 795	11,61	4 347	0,85 (0,69; 1,05)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS			9,44	b/d [#]	11,06	b/d [#]	0,85 (0,65; 1,11)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R			10,55	b/d [#]	12,34	b/d [#]	0,85 (0,61; 1,19)	NIE
	Udar (bez zgonu)	Ogółem			7,12	5 795	8,39	4 347	0,90 (0,71; 1,15)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS			6,54	b/d [#]	6,72	b/d [#]	0,97 (0,70; 1,35)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R			8,71	b/d [#]	10,62	b/d [#]	0,82 (0,57; 1,18)	NIE
	Zawał serca (prowadzący do zgonu i bez zgonu)	Ogółem			11,2	5 795	12,6	4 347	0,89 (0,73; 1,09)	NIE
	Udar (prowadzący do zgonu i bez zgonu)	Ogółem			7,9	5 795	9,6	4 347	0,87 (0,69; 1,09)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS
				Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N		
	Hospitalizacja z dowolnej przyczyny	Ogółem		118,7	5 795	131,1	4 347	0,94 (0,88; 1,00)	NIE
	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Ogółem		5,50	5 795	8,68	4 347	0,67 (0,52; 0,87)	TAK
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS		5,19	b/d#	6,71	b/d#	0,77 (0,55; 1,08)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R		6,34	b/d#	11,29	b/d#	0,56 (0,38; 0,83)	TAK
	Zgon z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Ogółem		16,27	5 795	20,78	4 347	0,78 (0,67; 0,91)	TAK
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS		16,42	b/d#	19,94	b/d#	0,82 (0,67; 0,99)	TAK
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R		15,85	b/d#	21,91	b/d#	0,72 (0,55; 0,94)	TAK
	Zgon ogółem	Ogółem		17,31	5 795	19,50	4 347	0,87 (0,74; 1,01)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS		17,67	b/d#	20,89	b/d#	0,84 (0,70; 1,01)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R		16,32	b/d#	17,57	b/d#	0,92 (0,70; 1,21)	NIE
	Progresja albuminurii*	Ogółem		89,38	5 795	128,71	4 347	0,73 (0,67; 0,79)	TAK
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS		84,96	b/d#	106,32	b/d#	0,80 (0,72; 0,90)	TAK
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R		99,80	b/d#	153,01	b/d#	0,64 (0,57; 0,73)	TAK
	Regresja albuminurii	Ogółem		293,43	5 795	187,45	4 347	1,70 (1,51; 1,91)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS		233,87	b/d#	147,40	b/d#	1,56 (1,30; 1,87)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS
				Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N		
	40%-owa redukcja eGFR, leczenie nerkozastępcze, zgon z powodu choroby nerek**	Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R		388,69	b/d#	221,96	b/d#	1,80 (1,55; 2,09)	NIE
		Ogółem		5,54	5 795	9,03	4 347	0,60 (0,47; 0,77)	TAK
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS		5,55	b/d#	9,91	b/d#	0,56 (0,41; 0,75)	TAK
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R		5,50	b/d#	7,87	b/d#	0,71 (0,45; 1,11)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*oceniało u 9 015 chorych z normoalbuminurią i mikroalbuminurią w chwili rozpoczęcia badania (3 819 chorych w grupie PLC i 5 196 chorych w grupie KAN)

**odnotowano 3 zgony z powodu choroby nerek, wszystkie w grupie PLC

^p<0,0001 (p-wartość dla hipotezy *non-inferiority*); p=0,0158 (p-wartość dla hipotezy *superiority*)

#w publikacji podano informację o liczbie chorych uczestniczących w badaniu CANVAS i CANVAS-R w ramach poszczególnych grup jedynie w ramach oceny powodów przerwania leczenia przez chorych, przy czym zaznaczono, iż nie uwzględniono danych dla 8 chorych, którzy nie otrzymali leczenia, do którego zostali zrandomizowani. W związku z tym brak dokładnej informacji o liczbie chorych stosujących KAN i PLC w ramach badania CANVAS i CANVAS-R

3.18.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały w programie CANVAS rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż chorych otrzymujących PLC (dotowano odpowiednio 104,3 vs 120,0 chorych, u których wystąpiło zdarzenie na 1 000 pacjento-lat).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 99.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS
			Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N		
Program badawczy CANVAS (Neal 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	188,2 tyg.	104,3	5 795	120,0	4 347	0,93 (0,87; 1,00)	TAK p=0,04
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.18.3. Zdarzenia niepożądane

Analizę przeprowadzono dla chorych, dla których dostępne były dane dotyczące bezpieczeństwa w czasie, gdy chorzy ci stosowali KAN lub PLC, bądź w czasie 30 dni po przerwaniu stosowania leku. Jedynie w przypadku złamań, amputacji, nowotworów i kwasicy ketonowej przedstawiono wszystkie zdarzenia mające miejsce w dowolnym momencie u wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę KAN lub PLC.

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano w programie CANVAS istotnych statystycznie różnic między grupami.

W przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dla większości zdarzeń nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami. W badaniu nie odnotowano m.in. zwiększonego ryzyka hipoglikemii, hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek, zapalenia trzustki, nowotworów

złośliwych czy zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wśród chorych stosujących KAN w porównaniu do grupy otrzymującej PLC.

Częstość występowania złamańiskoenergetycznych była większa w grupie KAN niż w grupie PLC, ale według autorów publikacji analiza danych wyszczególnionych dla poszczególnych badań wskazuje, że ryzyko wystąpienia tych złamań różniło się między grupami tylko w przypadku chorych z badania CANVAS.

Ryzyko amputacji palców / stóp / kończyn wśród chorych stosujących KAN było wyższe niż w grupie PLC (odpowiednio 6,30 vs 3,37 chorych na 1 000 pacjento-lat). Należy jednak podkreślić, iż ryzyko amputacji było największe wśród chorych, u których amputacja lub choroba naczyń obwodowych występowała w wywiadzie, a według danych przedstawionych przez autorów publikacji względne ryzyko amputacji w tych podgrupach chorych było zbliżone wśród chorych stosujących KAN i PLC.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 100.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		IS*	
				Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N		
Program badawczy CANVAS (Neal 2017)	Zdarzenia niepożądane (ciężkie i inne niż ciężkie) szczególnego zainteresowania	Ogółem	188,2 tyg.	0,5	5 795	0,4	4 347	NIE p=0,63	
				Rak nerki		0,6		0,2	NIE p=0,17
				Rak pęcherza		1,0		1,1	NIE p=0,74
				Rak piersi		3,1		2,6	NIE p=0,65
				Nadwrażliwość na światło		1,0		0,3	NIE p=0,07
				Kwasica ketonowa		0,6		0,3	NIE p=0,14 [#]
				Amputacja palców / stóp / kończyn		6,30		3,37	TAK p<0,001 [^]
				Złamanie ogółem		15,40		11,93	TAK p=0,02 ^{##}
				Złamanie niskoenergetyczne**		11,58		9,17	NIE p=0,06 ^{###}
				Żylne zaburzenia zakrzepowo- zatorowe		1,7		1,7	NIE p=0,63

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		IS*	
					Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N		
	Zakażenie w obrębie męskich narządów płciowych***				34,9		10,8		TAK p<0,001	
	Zdarzenia niepożądane (ciężkie i inne niż ciężkie) szczególnego zainteresowania		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS^^		Diureza osmotyczna	34,5	b/d	13,3	b/d	TAK p<0,001
					Niedobór płynów	26,0		18,5		TAK p=0,009
					Hipoglikemia	50,0		46,4		NIE p=0,20
					Ostre uszkodzenie nerek	3,0		4,1		NIE p=0,33
					Hiperkaliemia	6,9		4,4		NIE p=0,10
					Zakażenie dróg moczowych	40,0		37,0		NIE p=0,38
					Grzybica narządów płciowych u kobiet	68,8		17,5		TAK p<0,001
					Nadwrażliwość o ciężkim stopniu nasilenia lub reakcja skórna	8,5		6,1		NIE p=0,17
					Uszkodzenie wątroby	7,4		9,1		NIE p=0,35
					Zdarzenia w obrębie nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)	19,7		17,4		NIE p=0,32

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		IS*
				Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N	
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem		35,5	5 795	32,8	4 347	NIE p=0,07§
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*określono na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów publikacji

**określono jako pierwszorzędowy punkt końcowych dotyczący złamań

***zapalenie żołądki, stulejki i zdarzenia prowadzące do obrzezania

^HR (95% CI) = 1,97 (1,41; 2,75)

^^raportowane do 7 stycznia 2014 roku, gdyż po tym terminie były raportowane jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane lub zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia. W publikacji podano informację o liczbie chorych uczestniczących w badaniu CANVAS w ramach poszczególnych grup jedynie w ramach oceny powodów przerwania leczenia przez chorych, przy czym zaznaczono, iż nie uwzględniono danych dla 8 chorych, którzy nie otrzymali leczenia, do którego zostali zrandomizowani. W związku z tym brak dokładnej informacji o liczbie chorych stosujących KAN i PLC w ramach badania CANVAS

#HR (95% CI) = 2,33 (0,76; 7,17)

##HR (95% CI) = 1,26 (1,04; 1,52)

###HR (95% CI) = 1,23 (0,99; 1,52)

§HR (95% CI) = 1,13 (0,99; 1,28)

3.19. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ PRAC³⁵ 2018a, PRAC 2018b, PRAC 2017a, PRAC 2017b oraz PRAC 2017c;
- ⊕ komunikatu FDA 2017, FDA 2016, FDA 2015a i FDA 2015b;
- ⊕ dokumentu FDA 2017;
- ⊕ ChPL Invokana®;
- ⊕ komunikat URPLW MiPB z 2016 r.;
- ⊕ dane ze strony internetowej ADRReports;
- ⊕ dane ze strony internetowej WHO UMC.

3.19.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

3.19.1.1. PRAC 2018a

W dokumencie wskazano na konieczność aktualizacji ChPL Invokana®, ulotki i planu zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *risk management plan*) w celu umieszczenia informacji dotyczących zdarzeń sercowo - naczyniowych u chorych stosujących KAN, w związku z opublikowaniem końcowych wyników programu badawczego CANVAS, w ramach, którego w 2 badaniach klinicznych (CANVAS i CANVAS-R) oceniano KAN u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. PRAC zgodził się także usunąć z RMP zdarzenia tj. kandydoza sromu i pochwy, zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki prząca i napletka, zakażenia dróg moczowych, hipoglikemia w połączeniu z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny niezależnymi od glukozy oraz nadwrażliwość i hipoglikemia w przypadku braku insuliny lub substancji pobudzających wydzielanie insuliny niezależnych od glukozy i utratę masy ciała przy stosowaniu poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. *off-label*), jako ważne zidentyfikowane zagrożenia związane ze stosowaniem KAN. Ponadto wskazano iż zastosowanie KAN u chorych z zastoinową niewydolnością serca definiowaną jako klasa IV

³⁵ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, ang. *New York Heart Association*), stosowanie u młodzieży w wieku od 10 do 18 r.ż., u chorych w podeszłym wieku, stosowanie u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i stosowanie u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, można usunąć z RMP jako brakującą informację.

3.19.1.2. PRAC 2017a, PRAC 2018b i PRAC 2017b

W komunikacie wskazano, iż stosowanie KAN może być związane z ryzykiem amputacji palców stóp. PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R potwierdzają, że leczenie KAN może przyczyniać się do zwiększonego ryzyka amputacji kończyny dolnej, głównie palca stopy. Ponadto, zważywszy, że mechanizm działania jest nadal niejasny, dane dotyczące amputacji kończyn dolnych dla dapagliflozyny i empagliflozyny nie są dostępne w takim samym stopniu jak dla KAN lub istnieją pewne ograniczenia w gromadzeniu danych dotyczących tych zdarzeń. Obecnie nie jest możliwe zidentyfikowanie podstawowej przyczyny zaobserwowanych zaburzeń w zakresie ryzyka amputacji, które można by przypisać konkretnie lekom zawierającym KAN, a nie innym substancjom tej klasy. Biorąc pod uwagę powyższe, według PRAC, ryzyko może stanowić możliwy efekt klasy. W związku z tym PRAC uznał, że należy umieścić odpowiednie ostrzeżenie w informacjach o produkcie dla wszystkich leków zawierających inhibitory SGLT-2, zwracając uwagę pracowników służby zdrowia i chorych na znaczenie rutynowej profilaktyki w obrębie stóp i utrzymywania odpowiedniego nawodnienia w celu zminimalizowania ryzyka amputacji.

3.19.1.3. PRAC 2017c

W komunikacie wskazano, iż prowadzone są konsultacje PRAC w sprawie zmian typu II w celu aktualizacji informacji dotyczących bezpieczeństwa w punkcie 4.4 ChPL w odniesieniu do istniejącego ostrzeżenia dotyczącego cukrzycowej kwasicy ketonowej: termin "i śmiertelne" został dodany przy opisywaniu zgłoszonych przypadków cukrzycowej kwasicy ketonowej. Ulotka dołączana do opakowania powinna być odpowiednio zaktualizowana: termin "rzadkie, ale poważne, czasami zagrażające życiu i śmiertelne" powinien być dodany przy opisie cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Na podstawie przeglądu dostępnych informacji, w tym opisów przypadków, PRAC uzgodnił, że informacje o produkcie dla leków zawierających KAN powinny zostać zaktualizowane, aby

uwzględnić informacje o przypadkach śmiertelnych cukrzycowej kwasicy ketonowej oraz że zmienione ostrzeżenie powinno również mieć zastosowanie do innych przedstawicieli klasy inhibitorów SGLT-2, tj. dapagliflozyny i leków zawierających empagliflozynę. W związku z tym PRAC zasugerował wprowadzenie sformułowania dla wszystkich zatwierdzonych leków hamujących SGLT-2, iż niektóre przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej zakończyły się zgonem.

3.19.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

3.19.2.1. Komunikat FDA 2017

W komunikacie opublikowanym na stronie FDA 16 maja 2017 roku, wskazano iż nowe dane z dwóch dużych badań klinicznych (CANVAS i CANVAS-R), wskazują iż KAN u chorych na cukrzycę typu 2 powoduje zwiększone ryzyko amputacji nóg i stóp. Wyniki dwóch badań klinicznych wykazały, że amputacje nóg i stóp wystąpiły około dwukrotnie częściej u chorych leczonych KAN w porównaniu do chorych leczonych placebo. Chorzy przyjmujący KAN powinni natychmiast powiadomić pracowników służby zdrowia, jeśli pojawią się nowe bóle lub tkliwość, owrzodzenia lub wrzody albo zakażenia nóg lub stóp. Pracownicy służby zdrowia powinni, przed rozpoczęciem leczenia KAN, rozważyć czynniki, które mogą predysponować chorych do konieczności amputacji. Czynniki te obejmują wcześniejszą amputację w wywiadzie, choroby naczyń obwodowych, neuropatię i owrzodzenia stopy cukrzycowej. Należy monitorować chorych otrzymujących KAN pod kątem wyżej wymienionych objawów i zaprzestać leczenia KAN, jeśli wystąpią takie powikłania.

3.19.2.2. Komunikat FDA 2016

W komunikacie opublikowanym na stronie FDA 14 czerwca 2016 roku, wskazano iż stosowanie leków przeciwcukrzycowych, w tym KAN, zwiększa ryzyko ostrego uszkodzenia nerek. Chorzy powinni natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią oznaki i objawy ostrego uszkodzenia nerek. Objawy ostrego uszkodzenia nerek mogą obejmować zmniejszenie wydzielania moczu lub obrzęk nóg lub stóp. Pacjenci nie powinni przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej rozmowy z pracownikami służby zdrowia. Może to prowadzić do niekontrolowanego stężenia cukru we krwi, który może być szkodliwy. Pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć czynniki, które mogą predysponować chorych

do ostrego uszkodzenia nerek przed rozpoczęciem leczenia KAN. Obejmują one zmniejszoną objętość krwi przewlekłą niewydolność nerek, zastoinową niewydolność serca oraz przyjmowanie innych leków, takich jak leki moczopędne, leki zmniejszające ciśnienie krwi zwane inhibitorami konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Przed rozpoczęciem leczenia KAN należy ocenić czynność nerek, a następnie okresowo monitorować ich czynność. Jeśli wystąpi ostre uszkodzenie nerek, należy natychmiast przerwać stosowanie leku i wdrożyć terapię przeciwdziałającą niewydolności nerek.

3.19.2.3. Komunikat FDA 2015a

W komunikacie opublikowanym na stronie FDA 12 kwietnia 2015 roku, wskazano iż stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2 może zwiększać ryzyko nadmiernego zakwaszenia krwi i ciężkich zakażeń dróg moczowych. Oba te stany mogą prowadzić do hospitalizacji. Chorzy powinni przerwać przyjmowanie inhibitora SGLT-2 i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią objawy kwasicy ketonowej tj. nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie i trudności w oddychaniu. Chorzy powinni również zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia dróg moczowych, takie jak uczucie pieczenia podczas oddawania moczu lub konieczność częstego oddawania moczu, ból w dolnej części obszaru żołądka lub miednicy, gorączka lub krew w moczu. Pracownicy służby zdrowia powinni oceniać, czy u chorych przyjmujących inhibitory SGLT-2, u których występują objawy, nie występuje kwasica ketonowa i zakażenia dróg moczowych. Kwasica ketonowa związana ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 może wystąpić nawet wtedy, gdy stężenie cukru we krwi nie jest zbyt wysokie. Jeśli podejrzewa się kwasicę ketonową, należy przerwać podawanie inhibitora SGLT-2 i niezwłocznie wdrożyć leczenie.

3.19.2.4. Komunikat FDA 2015b

W komunikacie opublikowanym 10 września 2015 roku FDA wskazano, iż stosowanie KAN jest związane ze zwiększonym ryzykiem złamań kości i zmniejszaniem gęstości mineralnej kości. Pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć czynniki, które przyczyniają się do ryzyka złamania przed rozpoczęciem leczenia KAN. W komunikacie wskazano, iż chorzy powinni porozmawiać z pracownikami służby zdrowia na temat czynników, które mogą zwiększać ryzyko złamań kości. Chorzy nie powinni przerywać ani zmieniać leków przeciwcukrzycowych bez uprzedniej rozmowy z lekarzem.

3.19.2.5. Dokument FDA 2017

W dokumencie wydanym dla produktu leczniczego Invokana® przez FDA, zaktualizowanym w lipcu 2017 roku, wskazano następujące ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Invokana®:

Amputacja kończyny dolnej

W 2 dużych, randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, w których uczestniczyli chorzy z cukrzycą typu 2, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową lub którzy byli zagrożeni wystąpieniem choroby sercowo-naczyniowej – CANVAS i CANVAS-R, stwierdzono około 2-krotnie zwiększone ryzyko amputacji kończyn dolnych związane ze stosowaniem produktu leczniczego Invokana®. W badaniu CANVAS-R, u chorych stosujących produkt leczniczy Invokana® i chorych otrzymujących PLC wykonano odpowiednio 7,5 i 4,2 amputacje/1000 pacjentolat, a w badaniu CANVAS odpowiednio 5,9 i 2,8 amputacje/1000 pacjentolat. Zwiększone ryzyko amputacji kończyn dolnych było obserwowane w przypadku obu dawek KAN (100 mg i 300 mg).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Invokana®, należy wziąć pod uwagę zidentyfikowane w wywiadzie czynniki ryzyka które mogą zwiększać predyspozycję chorego do amputacji np. wcześniejsza amputacja w wywiadzie, choroba naczyń obwodowych, neuropatia i owrzodzenie stopy cukrzycowej. Należy poinformować chorych o istotności rutynowej pielęgnacji stóp. Należy monitorować chorych otrzymujących produkt leczniczy Invokana® pod kątem oznak i objawów zakażenia (w tym zapalenie kości i szpiku), nowego bólu lub tkliwości lub owrzodzenia obejmujące dolną kończynę i przerwać stosowanie produktu leczniczego Invokana® jeśli wystąpią takie powikłania.

Niedociśnienie

Stosowanie produktu leczniczego Invokana® może zmniejszać objętość wewnątrznaczyniową. U chorych stosujących produkt leczniczy Invokana® może wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie u chorych z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²), chorych w podeszłym wieku, chorych otrzymujących diuretyki lub leki, które zakłócają układ renina-angiotensyna-aldosteron lub chorych z niskim skurczowym ciśnieniem krwi. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Invokana® u chorych z grup wskazanych

powyżej, objętość wewnątrznaczyniową należy ocenić i skorygować. Po rozpoczęciu terapii należy monitorować objawy zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U chorych leczonych inhibitorami SGLT-2, w tym produkt leczniczy Invokana® zgłaszano przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i wymagające natychmiastowej hospitalizacji. U chorych stosujących produkt leczniczy Invokana® zgłaszano także przypadki zakończone zgonem.

Chorzy stosujący produkt leczniczy Invokana® u których obecne są objawy związane z kwasicą metaboliczną o ciężkim stopniu nasilenia, powinni być oceniani pod kątem kwasicy ketonowej niezależnie od stężenia glukozy we krwi, ponieważ kwasica ketonowa związana z preparatem Invokana® może być obecna, nawet jeśli stężenie glukozy we krwi jest mniejsze niż 250 mg/dl. Jeśli podejrzewa się kwasicę ketonową, leczenie produktem leczniczym Invokana® należy przerwać, należy ocenić chorego i rozpocząć odpowiednią terapię.

Przed rozpoczęciem leczenia KAN należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące chorego do cukrzycowej kwasicy ketonowej, w tym w tym niedobór insuliny trzustkowej z jakiegokolwiek przyczyny, ograniczenie kalorii i nadużywanie alkoholu.

Ostre uszkodzenie nerek i upośledzenie funkcji nerek

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ostrego uszkodzenia nerek, niektóre wymagające hospitalizacji i dializy u chorych otrzymujących produkt Invokana® (niektóre zgłoszenia dotyczyły chorych w wieku poniżej 65 r.ż.). Przed rozpoczęciem stosowania produktu Invokana® należy rozważyć czynniki, które mogą predysponować chorych do wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek, w tym hipowolemii, przewlekłej niewydolności nerek, zastoinowej niewydolności serca. Należy rozważyć czasowe odstawienie leku Invokana® w dowolnych warunkach zmniejszonego spożycia doustnego (takich jak ostra choroba lub głód) lub utraty płynów (takich jak choroby żołądkowo-jelitowe lub nadmierne narażenie na ciepło); monitorować chorych pod kątem oznak i objawów ostrego uszkodzenia nerek. Jeśli u chorego wystąpi ostre uszkodzenie nerek, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Invokana® i rozpocząć leczenie. Lek Invokana® zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy i zmniejsza wartość eGFR. Chorzy z hipowolemią mogą być bardziej podatni na te zmiany. Czynność nerek powinna być oceniona przed rozpoczęciem stosowania leku

Invokana® i następnie okresowo monitorowana. Dostosowanie dawki i częstsze monitorowanie czynności nerek są zalecane u pacjentów z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m². Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Invokana®, gdy eGFR jest trwale niższy niż 45 ml/min/1,73 m² i jest przeciwwskazany u chorych z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m².

Hiperkalemia

Stosowania produktu leczniczego Invokana® może prowadzić do hiperkaliemii. Chorzy z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, którzy zażywają leki, które zakłócają wydalanie potasu, takie jak diuretyki oszczędzające potas, lub leki, które zakłócają układ renina-angiotensyna-aldosteron są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju hiperkaliemii. Należy monitorować poziom potasu w surowicy okresowo po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Invokana® u chorych z zaburzoną czynnością nerek oraz u chorych predysponowanych do hiperkaliemii z powodu przyjmowanych leków lub innych warunków medycznych.

Posocznica moczopochodna i odmiedniczkowe zapalenie nerek

Po wprowadzeniu leku do obrotu u chorych otrzymujących inhibitory SGLT-2, w tym lek Invokana®, zgłaszano ciężkie zakażenia układu moczowego, w tym posocznice moczopochodną i odmiedniczkowe zapalenie nerek wymagające hospitalizacji. Leczenie inhibitorami SGLT-2 zwiększa ryzyko zakażenia dróg moczowych. Należy ocenić chorych pod kątem oznak i objawów zakażenia dróg moczowych i wdrożyć odpowiednią terapię, jeśli jest to wymagane.

Hipoglikemia z jednoczesnym stosowaniem z insuliny i leków pobudzających wydzielanie insuliny

Insulina i leki pobudzające wydzielanie insuliny powodują hipoglikemię. Lek Invokana® może zwiększyć ryzyko hipoglikemii w połączeniu z insuliną lub lekiem pobudzającym wydzielanie insuliny. Dlatego też może być wymagane stosowanie niższej dawki insuliny lub leku pobudzającego wydzielanie insuliny, aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii podczas stosowania w połączeniu z produktem leczniczym Invokana®.

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Lek Invokana® zwiększa ryzyko zakażeń grzybiczych narządów płciowych. Chorzy, u których w wywiadzie wskazano zakażenie grzybicze narządów płciowych oraz nieobrzezani mężczyźni są bardziej podatni na rozwój grzybicy narządów płciowych.

Reakcje nadwrażliwości

U chorych stosujących lek Invokana® zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne. Reakcje te na ogół następowały w ciągu kilku godzin do kilku dni po rozpoczęciu leczenia. Chorych u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości należy monitorować aż do ustąpienia objawów.

Złamanie kości

U chorych stosujących lek Invokana® obserwowano zwiększone ryzyko złamania kości po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Należy rozważyć czynniki, które przyczyniają się do zwiększenia ryzyka złamania przed wdrożeniem terapii lekiem Invokana®.

Wzrost lipoprotein o niskiej gęstości

U chorych stosujących lek Invokana® może występować związane z dawką zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości.

Ryzyko zmian makronacyniowych

Nie przeprowadzono badań klinicznych, które potwierdzałyby redukcję ryzyka zmian makronacyniowych u chorych stosujących lek Invokana®.

Działania niepożądane

W tabeli poniżej wskazano działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, raportowane u co najmniej 2% chorych stosujących KAN (w monoterapii lub w terapii skojarzonej) w badaniach porównujących KAN względem PLC (badania z 26-tygodniowym okresem obserwacji).

Tabela 101.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych kanagliflozyną w 4 badaniach klinicznych porównujących KAN vs PLC

Działanie niepożądane	PLC N=646	KAN 100 mg N=833	KAN 300 mg N=834
Zakażenia układu moczowego*	3,8%	5,9%	4,4%
Zwiększone oddawanie moczu**	0,7%	5,1%	4,6%
Pragnienie***	0,1%	2,8%	2,4%
Zaparcia	0,9%	1,8%	2,4%
Nudności	1,6%	2,1%	2,3%
	N=312	N=425	N=430
Grzybicze zakażenia narządów płciowych u kobiet [^]	2,8%	10,6%	11,6%
Świąd sromu i pochwy	0,0%	1,6%	3,2%
	N=334	N=408	N=404
Grzybicze zakażenia narządów płciowych u mężczyzn ^{^^}	0,7%	4,2%	3,8%

*zakażenia dróg moczowych obejmują następujące działania niepożądane: zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie nerek i posocznicy moczopochodną

**zwiększone oddawanie moczu obejmuje następujące działania niepożądane: wielomocz, poliakurię, zwiększoną produkcję moczu, parcie na oddawanie moczu i nokturię

***pragnienie obejmuje następujące działania niepożądane: pragnienie, suchość w jamie ustnej i nadmierne pragnienie

[^]zakażenia grzybicze żeńskich narządów płciowych obejmują następujące działania niepożądane: kandydoza sromu i pochwy, zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy i grzybicze zakażenie narządów płciowych, zakażenie pochwy, zapalenie sromu

^{^^}męskie zakażenia grzybicze narządów płciowych obejmują następujące działania niepożądane: zapalenie żołędzi, zapalenie żołędzi prącia i napletka, drożdżakowe zapalenie żołędzi i zakażenie grzybicze narządów płciowych

Ból brzucha był również częściej zgłaszany u chorych przyjmujących lek Invokana® w dawce 100 mg (1,8%), 300 mg (1,7%) niż u chorych przyjmujących placebo (0,8%).

Występowanie działań niepożądanych oceniano także w grupie chorych biorących udział w próbach kontrolowanych placebo i z kontrolą aktywną – łącznie 8 badań klinicznych, w których brało udział 6177 chorych. Średni czas ekspozycji na lek Invokana® wynosił 38 tygodni, w tym u 1832 osób czas ekspozycji na lek Invokana® wynosił ponad 50 tygodni. Analiza dla 8 badań wskazuje, iż u chorych odnotowano zmęczenie (1,8% chorych stosujących komparator, 2,2% chorych stosujących lek Invokana® 100 mg i 2,0% chorych stosujących lek Invokana® 300 mg) i utratę siły lub energii (tj. astenię) (0,6% chorych stosujących komparator, 0,7% chorych stosujących lek Invokana® 100 mg i 1,1% chorych stosujących lek Invokana® 300 mg). Częstość występowania zapalenia trzustki (ostrej lub przewlekłej) wynosiła 0,1%, 0,2% i 0,1% odpowiednio u osób otrzymujących komparator, u chorych stosujących lek

Invokana® 100 mg i 300 mg. Reakcje niepożądane związane z nadwrażliwością (w tym rumień, wysypka, świąd, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) wystąpiły u 3,0%, 3,8% i 4,2% chorych otrzymujących odpowiednio komparator, u chorych stosujących lek Invokana® 100 mg i u chorych stosujących lek Invokana® 300 mg. Reakcje niepożądane związane z nadwrażliwością na światło (w tym reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka i oparzenie słoneczne) wystąpiło u 0,1%, 0,2% i 0,2% chorych odpowiednio otrzymujących komparator, u chorych stosujących lek Invokana® 100 mg i u chorych stosujących lek Invokana® 300 mg.

Inne działania niepożądane występujące częściej u chorych stosujących KAN niż komparator to: amputacje kończyny dolnej, reakcje niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości, upadki, upośledzenie czynności nerek, zakażenia narządów płciowych, hipoglikemia, złamania kości, wzrost stężenia potasu, magnezu, fosforu i hemoglobiny, wzrost stężenia cholesterolu LDL i innego niż HDL oraz zmniejszenie gęstości kości.

Po wprowadzeniu leku do obrotu Invokana® obserwowano ostre uszkodzenie nerek i upośledzenie funkcji nerek, cukrzycową kwasicę ketonową, posocznicę moczopochodną i odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy. Ponieważ te reakcje są zgłaszane spontanicznie z populacji o niepewnej wielkości, nie można wiarygodnie oszacować ich częstotliwości lub ustalić związku przyczynowego ze stosowanym leczeniem.

3.19.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.19.3.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Ogólne

Produktu leczniczego Invokana® nie należy stosować w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej, ze względu na brak skuteczności w tym stanie.

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność KAN zależy od czynności nerek. Jest ona zmniejszona u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Prawdopodobnie KAN nie wykazuje skuteczności u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

U chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub CrCl (ang. *creatinine clearance* – klirens kreatyniny) <60 ml/min, w szczególności stosujących dawkę 300 mg, stwierdzano zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto u tych chorych zgłaszano więcej przypadków zwiększonego stężenia potasu i kreatyniny w osoczu i azotu mocznikowego we krwi. Z tego powodu dawka KAN musi być ograniczona do 100 mg raz na dobę u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub CrCl <60 ml/min i nie należy stosować KAN u chorych z eGFR <45 ml/min/1,73 m² lub CrCl <45 ml/min. KAN nie badano u chorych z ciężką niewydolnością nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 30 ml/min), ani u chorych z krańcową niewydolnością nerek.

Zaleca się następującą obserwację czynności nerek:

- ⊕ przed rozpoczęciem stosowania KAN, a następnie co najmniej raz w roku;
- ⊕ przed rozpoczęciem stosowania skojarzonych produktów leczniczych, które mogą osłabiać czynność nerek a następnie okresowo;
- ⊕ gdy zaburzenia czynności nerek osiągają stopień umiarkowany, co najmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli czynność nerek zmniejszy się trwale – eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl <45 ml/min należy przerwać stosowanie KAN.

Stosowanie u chorych z ryzykiem działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Ze względu na mechanizm działania, KAN zwiększając wydzielenie glukozy do moczu indukuje diurezę osmotyczną, co może zmniejszać objętość wewnątrznaczyniową i ciśnienie krwi. W kontrolowanych badaniach klinicznych KAN, zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie) stwierdzano częściej podczas stosowania dawki 300 mg, a występowały one częściej w pierwszych 3 miesiącach.

Należy zachować ostrożność u chorych, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi indukowane KAN może stanowić ryzyko, takich jak chorzy z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorzy z eGFR <60 ml/min/1,73 m², chorzy stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, chorzy stosujący diuretyki lub chorzy w podeszłym wieku (≥65 lat).

Podczas pierwszych 6 tygodni leczenia KAN z powodu nadmiernej utraty płynów stwierdzano zasadniczo niewielkie średnie zmniejszenie eGFR. U opisanych wyżej chorych bardziej narażonych na zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej stwierdzano czasami większy spadek wartości eGFR (>30%), który następnie ulegał poprawie i niezbyt często był przyczyną przerwania leczenia KAN.

Należy doradzić chorym by zgłaszali objawy nadmiernej utraty płynów. Nie zaleca się stosowania KAN u chorych przyjmujących diuretyki pętlowe lub z nadmierną utratą płynów, np. z powodu ostrej choroby (takiej jak choroba żołądka i jelit).

U chorych otrzymujących KAN, w razie jednoczesnego wystąpienia warunków mogących prowadzić do nadmiernej utraty płynów (takich jak choroby żołądka i jelit) zaleca się dokładną obserwację wolemii (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne w tym testy czynnościowe nerek) i stężeń elektrolitów w osoczu. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania KAN u chorych, u których wystąpi hipowolemia do czasu wyrównania stanu. W razie przerwania stosowania należy rozważyć częstsze monitorowanie stężenia glukozy.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U chorych leczonych inhibitorami SGLT-2, w tym KAN zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA, ang. *diabetic ketoacidosis*), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek KAN zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko DKA w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać chorych, czy nie występuje u nich DKA, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie KAN u chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u chorych hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie KAN można wznowić po ustabilizowaniu się stanu chorego.

Przed rozpoczęciem leczenia KAN należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące chorego do DKA.

Do chorych ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. chorzy na DM2 z małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych lub chorzy z zapaleniem trzustki w wywiadzie), chorych ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, chorych, którym zmniejszono dawkę insuliny i chorych ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych chorych należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT-2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT-2 u chorych, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT-2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Zwiększony poziom hematokrytu

Podczas terapii KAN stwierdzano zwiększenie poziomu hematokrytu, dlatego należy zachować ostrożność u chorych ze zwiększonym wyjściowo hematokrytem.

Chorzy w podeszłym wieku (≥65 r.ż.)

Chorzy w podeszłym wieku mogą mieć większe ryzyko nadmiernej utraty płynów, są częściej leczeni diuretykami i mają zaburzenia czynności nerek. U chorych w wieku ≥75 r.ż. częściej stwierdzano działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto u tych chorych raportowano większe spadki wartości eGFR.

Grzybicze zakażenia narządów płciowych

W badaniach klinicznych stwierdzano u kobiet kandydozę sromu i pochwy oraz u mężczyzn zapalenie żołędzi prącia i napletka, co zgodnie wynika z zwiększonego wydzielania glukozy do moczu w mechanizmie hamowania SGLT-2 przez KAN. U mężczyzn i kobiet z zakażeniami

grzybiczymi w wywiadzie częściej występowały zakażenia. Zapalenie żołądki i napletka występowały głównie u nieobrzezanych chorych. W rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrzezania. Większość zakażeń grzybiczych narządów płciowych leczono miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi zaleconymi przez lekarza lub samodzielnie, kontynuując jednocześnie terapię produktem leczniczym Invokana®.

Amputacje kończyn dolnych

W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych KAN u chorych na DM2, z chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem jej wystąpienia, stwierdzono zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha) u chorych leczonych KAN.

Ponieważ nie ustalono mechanizmów, nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka. Jednakże jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację chorych z wysokim ryzykiem amputacji i informowanie chorych jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia. Należy rozważyć również przerwanie leczenia KAN u chorych, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyny dolnej, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica.

Niewydolność serca

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące chorych z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA oraz brak danych z badań klinicznych dotyczących chorych z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA stosujących KAN.

Badania laboratoryjne moczu

Pacjenci przyjmujący KAN mają pozytywne wyniki testu na obecność glukozy w moczu, co wynika z jego mechanizmu działania.

Nietolerancja laktozy

Tabletki zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

3.19.3.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem KAN.

Działania niepożądane przedstawione w poniższej tabeli wynikają ze zbiorczej analizy czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo (N=2313 chorych)³⁶ dot. monoterapii i terapii dodanej z MET, MET i SU oraz MET i pioglitazonem. Dołączono również działania niepożądane KAN stwierdzone na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu (w tym dane długoterminowe; informacje pozyskano z badań z PLC³⁷ i z aktywną kontrolą).

Kody według klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisano działaniom niepożądanym występującym bardzo często.

Tabela 102.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych kanagliflozyną

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub SU (E 16.0)	Bardzo często
	Odwodnienie*	Niezbyt często
	Cukrzycowa kwasica ketonowa	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy po zmianie pozycji ciała* Omdlenie*	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie* Niedociśnienie ortostatyczne*	Niezbyt często

³⁶ badania CANTATA-M (KAN 100 lub 300 mg w monoterapii vs PLC), CANTATA-D (KAN 100 lub 300 mg w skojarzeniu z MET vs PLC + MET), CANTATA-MSU (KAN 100 lub 300 mg w skojarzeniu z MET + SU vs PLC + MET + SU) oraz CANTATA-MP (KAN 100 lub 300 mg w skojarzeniu z MET i pioglitazonem vs PLC + MET i pioglitazon)

³⁷ profile danych bezpieczeństwa z kluczowych indywidualnych badań (w tym badania u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, starszymi chorymi (≥ 55 lat do ≤ 80 lat), chorymi ze zwiększonym ryzykiem chorób CV (ang. *cardio-vascular* – sercowo-naczyniowe)) były zasadniczo spójne z działaniami niepożądanymi określonymi w tabeli

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie Pragnienie** Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*** Pokrzywka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy^	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamania kości^^	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Wielomocz lub częstomocz^^^ Zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicę moczopochodną stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)	Często
	Niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Kandydoza sromu i pochwy (B 37.3)#	Bardzo często
	Zapalenie żołądki lub napletka prącia###	Często
Badania diagnostyczne	Dyslipidemia#### Zwiększony hematokryt&	Często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi&& Zwiększenie stężenia mocznika we krwi&&& Zwiększenie stężenia potasu we krwi@ Zwiększenie stężenia fosforanów we krwi@@	Niezbyt często
	Amputacje kończyn dolnych (szczególnie palucha) szczególnie u chorych z wysokim ryzykiem choroby serca	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Invokana*® [3]

*związane z nadmierną utratą płynów

**pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchość w ustach i polidypsję

***wysypka obejmuje terminy: wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowogrudkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa i wysypka pęcherzykowa

^na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu KAN do obrotu

^^złamania kości zgłaszano odpowiednio u 0,7% i 0,6% chorych stosujących KAN w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu z 0,3% dla PLC

^^^wielomocz i częstomocz obejmuje terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększona ilość moczu

#kandydoza sromu i pochwy obejmuje terminy: kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie sromu i zakażenie grzybicze narządów płciowych

###zapalenie żołądki lub napletka prącia obejmuje terminy: zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka prącia, zapalenie żołądki drożdżakowe i zakażenie grzybicze narządów płciowych

####średnie procentowe zwiększenie z wartości wyjściowych dla odpowiednio KAN 100 mg i 300 mg vs PLC wyniosło odpowiednio: cholesterol całkowity 3,4% i 5,2% vs 0,9%; HDL-cholesterol 9,4% i 10,3% vs 4,0%; LDL-cholesterol 5,7% i 9,3% vs 1,3%; cholesterol nie-HDL 2,2% i 4,4% vs 0,7%; trójglicerydy 2,4% i 0,0% vs 7,6%

Średnie zmiany z wartości wyjściowych dla hematokrytu wyniosły odpowiednio 2,4% i 2,5% dla KAN 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,0% dla PLC

Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych kreatyniny wyniosły odpowiednio 2,8% i 4,0% dla KAN 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5 % dla PLC

Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych azotu mocznikowego we krwi wyniosły odpowiednio 17,1% i 18,0% dla KAN 100 mg i 300 mg w porównaniu do 2,7% dla PLC

Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia potasu we krwi wyniosły odpowiednio 0,5% i 1,0% dla KAN 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,6% dla PLC

Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia fosforanów we krwi wyniosły odpowiednio 3,6% i 5,1% dla KAN 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla PLC

W wyżej wymienionych czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub SU, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. Reakcjami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u $\geq 0,5\%$ wszystkich chorych otrzymujących KAN w tych badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądki i (lub) napletka prącia (0,5% mężczyzn).

3.19.3.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów

W zbiorczej analizie czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą PLC częstość wszystkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, odwodnienie i omdlenia) wyniosła 1,2% przy dawce 100 mg KAN, 1,3% przy dawce 300 mg KAN oraz 1,1% dla PLC. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia KAN w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna do komparatorów.

W specjalnym badaniu pod kątem sercowo-naczyniowym, w którym chorzy byli zasadniczo starsi z większym odsetkiem powikłań cukrzycowych, częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów wyniosła 2,8% przy dawce 100 mg KAN, 4,6% przy dawce 300 mg KAN oraz 1,9% dla PLC.

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych przeprowadzono większą zbiorczą analizę (N=9439) chorych z ośmiu kontrolowanych badań 3 fazy obejmujących obie dawki KAN. W tej zbiorczej analizie chorzy stosujący diuretyki pętlowe, chorzy z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do <60 ml/min/1,73 m² i chorzy w wieku ≥ 75 lat mieli zasadniczo większą częstość występowania tych działań niepożądanych. U chorych stosujących diuretyki

pętlowe częstości wynosiły 3,2% przy dawce 100 mg KAN i 8,8% przy dawce 300 mg KAN w porównaniu do 4,7% w grupie kontrolnej. U chorych z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do <60 ml/min/1,73 m², częstości wynosiły 4,8% przy dawce 100 mg KAN i 8,1% przy dawce 300 mg KAN w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej. U chorych w wieku ≥75 lat częstości wynosiły 4,9% przy dawce 100 mg KAN i 8,7% przy dawce 300 mg KAN w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej.

W specjalnym badaniu układu sercowo-naczyniowego i większych zbiorczych analizach rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów i ciężkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów nie były częstsze podczas leczenia KAN.

Hipoglikemia w terapii dodanej z insuliną lub sekretagogami insuliny

Częstość hipoglikemii była mała (około 4%) w grupach terapeutycznych włączając PLC, podczas stosowania produktu w monoterapii jak i w terapii dodanej z MET. Gdy KAN była dodana do leczenia insuliną, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 49,3%, 48,2% i 36,8% chorych leczonych odpowiednio KAN w dawce 100 mg, 300 mg i PLC, a ciężka hipoglikemia wystąpiła u odpowiednio 1,8%, 2,7% i 2,5% chorych otrzymujących KAN w dawce 100 mg, 300 mg i PLC. Gdy KAN była dodana do leczenia SU, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 4,1%, 12,5% i 5,8% chorych otrzymujących KAN w dawce 100 mg, 300 mg i PLC.

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Kandydoza sromu i pochwy (w tym zapalenie sromu i pochwy i zakażenie grzybicze sromu i pochwy) stwierdzano u odpowiednio 10,4% i 11,4% kobiet leczonych KAN w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu z 3,2% dla PLC. Większość przypadków kandydozy sromu i pochwy wystąpiło w ciągu pierwszych czterech miesięcy leczenia KAN. Wśród kobiet przyjmujących KAN, u 2,3% stwierdzono więcej niż jedno zakażenie. Generalnie 0,7% wszystkich kobiet odstawiło KAN z powodu kandydozy sromu i pochwy.

Drożdżakowe zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia zgłaszano u odpowiednio 4,2% i 3,7% mężczyzn leczonych KAN w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu do 0,6% u otrzymujących placebo. U 0,9% mężczyzn otrzymujących KAN stwierdzono więcej niż jedno zakażenie. Generalnie 0,5% mężczyzn odstawiło KAN z powodu

drożdżakowego zapalenia żołądki lub zapalenia żołądki i napletka prącia. W rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrzezania.

Zakażenia dróg moczowych

Zakażenia dróg moczowych zgłaszano częściej podczas stosowania KAN w dawce 100 mg i 300 mg (odpowiednio 5,9% vs 4,3%) w porównaniu z 4,0% dla PLC. Większość zakażeń było łagodnych do umiarkowanych bez zwiększenia częstości ciężkich reakcji niepożądanych. Osoby badane reagowały na standardowe leczenie jednocześnie kontynuując terapię KAN.

Złamania kości

W badaniu sercowo-naczyniowym u 4327 chorych ze znanym lub wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, częstość złamań kości wynosiła odpowiednio 1,6, 1,6 i 1,1 na 100 pacjentolat ekspozycji na KAN w dawce 100 mg, 300 mg lub PLC. Różnice w częstości złamań wystąpiły po raz pierwszy w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia. W innych badaniach KAN u chorych na DM2, które obejmowały ogólną populację około 5800 chorych z cukrzycą, nie stwierdzono różnic w częstości złamań w porównaniu z grupą kontrolną. Po 104 tygodniach leczenia, KAN nie wpływała niekorzystnie na gęstość mineralną kości.

3.19.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLW MiPB

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB w 2016 r. dotyczącym bezpieczeństwa stosowania m.in. produktu leczniczego Invokana® poinformowano o najnowszych wynikach pochodzących z badania CANVAS dot. przede wszystkim ryzyka amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palca stopy).

W badaniu klinicznym CANVAS (trwające, randomizowane, podwójnie zaślepienie, długoterminowe badanie, oceniające wpływ na układ sercowo-naczyniowy; porównywano w nim terapię KAN w dawce 100 i 300 mg vs PLC) stwierdzono dwa razy większą częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palca stopy). Ryzyko w grupach leczonych KAN wyniosło 6 na 1000 pacjentolat, w porównaniu z 3 na 1000 pacjentolat u chorych otrzymujących PLC. Zwiększone ryzyko zostało stwierdzone niezależnie od czynników predysponujących, chociaż bezwzględne ryzyko było większe u chorych z wcześniejszymi amputacjami, istniejącą chorobą naczyń obwodowych lub neuropatią. Nie stwierdzono

natomiast zależności od dawki. Problem ten w momencie wydania komunikatu był wówczas badany a przyczyna tych zdarzeń nie była jeszcze znana. Podejrzewano, że przypuszczalnie pewną rolę może odgrywać odwodnienie i zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa³⁸.

W dokumencie zwrócono uwagę, aby u chorych leczonych KAN m.in. przestrzegać odpowiednich wytycznych dotyczących profilaktyki zespołu stopy cukrzycowej, monitorować chorych z grup ryzyka amputacji, wcześniej wdrażać leczenie chorób stopy, natomiast w ramach działań zapobiegawczych, rozważyć przerwanie leczenia KAN u chorych, u których wystąpi poważne powikłanie, co najmniej do jego ustąpienia. W warunkach zwiększonej ostrożności zalecono obserwację chorych pod kątem wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów utraty wody i elektrolitów oraz zapewnić chorym wystarczające nawodnienie, aby zapobiec zmniejszeniu objętości płynu zewnątrzkomórkowego.

3.19.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [52] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Invokana® w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do kwietnia 2018 r.

Tabela 103.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 898

³⁸ w obecnym, zaktualizowanym 06.02.2018 r. *ChPL Invokana®* informacje wskazują, iż nadal nie ustalono mechanizmów, przez co nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka [3]

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	82
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	65
Zaburzenia układu immunologicznego	82
Zaburzenia endokrynologiczne	9
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 142
Zaburzenia psychiczne	207
Zaburzenia układu nerwowego	772
Zaburzenia w obrębie oka	103
Zaburzenia ucha i błędnika	23
Zaburzenia serca	472
Zaburzenia naczyniowe	319
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	227
Zaburzenia żołądka i jelit	681
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	65
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	603
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	221
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2 088
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	140
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	12
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	726
Badania diagnostyczne	1 005
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	646
Uwarunkowania społeczne	125
Procedury medyczne i chirurgiczne	940
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	10

Łącznie odnotowano 14 664 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń nerek i dróg moczowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

3.19.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 104.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 258
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	127
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	94
Zaburzenia układu immunologicznego	170
Zaburzenia endokrynologiczne	25
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 043
Zaburzenia psychiczne	470
Zaburzenia układu nerwowego	1 746
Zaburzenia w obrębie oka	231
Zaburzenia ucha i błędnika	67
Zaburzenia serca	597
Zaburzenia naczyniowe	407
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	415
Zaburzenia żołądka i jelit	1 780
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	117
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 195
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	683
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2 781
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	17
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	514
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	25
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 529

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Badania diagnostyczne	3 062
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 732
Uwarunkowania społeczne	183
Procedury medyczne i chirurgiczne	322
Kwestie związane z produktem	59

U chorych leczonych KAN najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń układu nerwowego, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ nie odnazono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem wszystkich refundowanych komparatorów (nie mniej jednak podjęto próbę wykonania takiego porównania pośredniego, które pozwoliło na przedstawienie w analizie dodatkowego porównania KAN+MET+SU względem metforminy podawanej w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z insuliną bazową – badania *CANTATA-MSU* i *Russel-Jones 2009* poprzez grupę PLC+MET+SU jako wspólną referencję);
- ⊕ w przypadku punktów końcowych z publikacji *Leiter 2015*, dla których nie podano bezpośrednio liczby chorych w grupach (np. niektóre punkty dot. zmiany stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych, częstości występowania docelowego stężenia HbA_{1c} <7%, zmiany stężenia FPG względem wartości początkowych, zmiany masy ciała względem wartości początkowych, zmiany parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych, czy częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych), za N przyjęto liczebność przedstawioną w badaniu jako odpowiadającą populacji mITT, (rys. 1 w suplemencie publikacji *Leiter 2015*), gdyż autorzy badania wskazali, że analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona

została dla takiej właśnie populacji. Jednakże, wyniki te należy interpretować z ostrożnością;

- ⊕ ze względu na niedostateczną czytelność wykresów w badaniu *CANTATA-SU*, nie było możliwe odczytanie wszystkich przedstawionych na nich wartości (np. wartości SE dla zmiany stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w czasie 0.-52. tyg. dla populacji PP, wartości SE dla średniej zmiany eGFR względem wartości początkowych dla okresu obserwacji 0.-104. tyg. oraz wartości SE dla zmiany masy ciała względem wartości początkowych dla okresu obserwacji 0.-104. tyg.);
- ⊕ część wyników badania *CANTATA-D2* oraz *CANTATA-MSU* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu *EMA 2013*;
- ⊕ w badaniach włączonych do analizy nie przeprowadzono oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia związaną ze stanem zdrowia;
- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów;
- ⊕ część wyników przedstawiono w niniejszym raporcie na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
- ⊕ w badaniu *Russel-Jones 2009* jedynie PLC podawano w sposób zaślepiiony. InsGLAR metforminę i glimepyrd stosowano bez zaślepienia, co wpływa na zwiększenie ryzyka błędu związanego ze znajomością interwencji. Brak zaślepienia może zwiększać ryzyko błędu oceny subiektywnych punktów końcowych, przy czym jego wpływ na wyniki niniejszego opracowania jest ograniczony, gdyż w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej ocenie poddano głównie obiektywne punkty końcowe;
- ⊕ według autorów badania *Russel-Jones 2009*, chorzy uczestniczący w badaniu nie stosowali uprzednio terapii insuliną;
- ⊕ homogeniczność badań *CANTATA-MSU* i *Russel Jones 2009* oceniano jako średnią w odniesieniu do sposobu definiowania epizodów hipoglikemii (w tym o ciężkim stopniu nasilenia) oraz długości okresu obserwacji dla danych dotyczących częstości występowania epizodów hipoglikemii oraz zdarzeń niepożądanych. Należy jednak zauważyć, iż dla punktów końcowych dla których okresy obserwacji różniły się między badaniami, dla ocenianej interwencji przedstawiono dane dla dwukrotnie dłuższego okresu obserwacji (52 tygodnie) niż w przypadku interwencji kontrolnej (26 tygodnie). Podejście takie można zatem uznać za konserwatywne;

- ⊕ do programu badawczego CANVAS włączono chorych z populacji węższej niż populacja docelowa tj. z podwyższonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Badanie to włączono do analizy jedynie w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa KAN.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

5.1. Ocena skuteczności

Terapia dwulekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania CANTATA-SU

Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych stanowiła w badaniu CANTATA-SU pierwszorzędowy punkt końcowy. W analizie dla populacji mITT wykazano, iż zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji była zbliżona w grupie badanej stosującej KAN w dawce 100 mg oraz w grupie kontrolnej (zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego porównania została potwierdzona). Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji w drugiej grupie badanej (stosującej KAN w dawce 300 mg) była zaś większa niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Dla okresu obserwacji równego 0.-104. tygodnie w obu badanych grupach zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych była większa niż w grupie kontrolnej, natomiast znamiennej statystycznie różnicę między grupą badaną a kontrolną wykazano tylko w przypadku grupy stosującej KAN w dawce 300 mg.

Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7% i częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 6,5% była zbliżona w grupie stosującej KAN (100 mg)+MET oraz w grupie kontrolnej. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji. W przypadku drugiej analizowanej grupy badanej, w której chorzy otrzymywali KAN (300 mg)+MET, częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7%, zarówno w okresie pierwszych 52 tygodni obserwacji, jak i w czasie 104 tygodni obserwacji, była wyższa w grupie badanej niż kontrolnej, przy czym różnicę istotną statystycznie wykazano tylko dla analizy w pełnym okresie obserwacji (0.-104. tygodnie).

W obu analizowanych grupach badanych, zmiana stężenia **FPG**, zmiana **masy ciała**, zmiana **skurczowego ciśnienia krwi**, zmiana **rozkurczowego ciśnienia krwi** i zmiana **pulsu** względem wartości początkowych po pierwszych 52 tygodniach obserwacji oraz w całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.), była większa niż w grupie kontrolnej, a według podanej przez autorów publikacji wartości LSMD (wraz z 95% CI), różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Co ważne, w badaniu *CANTATA-SU* również zmiana **masy całkowitej tkanki tłuszczowej** względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji była w obu grupach badanych większa niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami badanymi a grupą kontrolną była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Należy również podkreślić, iż jak podają autorzy badania, w obu grupach, w których chorzy stosowali KAN, około dwie trzecie redukcji masy ciała pochodziło z tkanki tłuszczowej, a jedna trzecia z beztłuszczowej masy ciała.

W grupie stosującej KAN (obie dawki) +MET zmiana stężenia **trójglicerydów** względem wartości początkowych w czasie 52 i 104 tygodni okresu obserwacji była mniejsza niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami dla oceny po 52 tygodniach obserwacji była istotna statystycznie. Zmiana stężenia **cholesterolu LDL i HDL** względem wartości początkowych w grupie stosującej KAN+MET w obu analizowanych okresach obserwacji była większa niż w grupie kontrolnej, a wszystkie oceniane różnice między grupami były znamienne statystycznie z wyjątkiem zmiany stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych w czasie 104 tyg. obserwacji (KAN w dawce 100 mg). Podobnie, znamienne statystycznie różnicę między grupami obserwowano w czasie 0.-52. tyg. w odniesieniu do **zmiany stężenia insuliny**, której redukcja była wyższa w obu grupach badanych niż w grupie GLI+MET.

W badaniu *CANTATA-SU* w obu analizowanych grupach badanych, częstość występowania udokumentowanych **epizodów hipoglikemii** po pierwszych 52 tygodniach obserwacji oraz w całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.), była znamienne statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej. Niskie wartości NNT (3-4) wskazują na dużą siłę badanej interwencji. Należy także zauważyć, iż **hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia** również występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN+MET niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *CANTATA-SU* oceniano także częstość stosowania przez chorych **glikemicznej terapii ratunkowej**. W czasie pierwszych 52 tyg. badania, zastosowano ją u 10,6% chorych

z grupy GLI+MET, 6,6% chorych z grupy KAN (100 mg)+MET oraz 4,9% chorych z grupy KAN (300 mg)+MET. Różnica między grupami badanymi a grupą kontrolną była istotna statystycznie na korzyść grup stosujących KAN.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-D2

W badaniu CANTATA-D2 po 52 tygodniach terapii, zmiana stężenia **HbA_{1c}**, zmiana stężenia **FPG**, zmiana stężenia **PPG po 2 godzinach**, zmiana **ciśnienia krwi**, zmiana stężenia **cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i cholesterolu innego niż HDL** i zmiana **masy ciała** względem wartości początkowych była większa w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej. Według danych przedstawionych przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAN (dla pierwszorzędowego punktu końcowego tj. zmiany HbA_{1c} potwierdzono hipotezę *non-inferiority* oraz *superiority*).

W badaniu CANTATA-D2 w grupie chorych stosujących terapię KAN+MET+SU, częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0% i poniżej 6,5% również była większa niż w grupie kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano jednak jedynie w przypadku analizy częstości występowania stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0%. Niska wartość parametru NNT (poniżej 10) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W badaniu CANTATA-D2 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania udokumentowanych **epizodów hipoglikemii**, epizodów hipoglikemii potwierdzonej biochemicznie oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU³⁹

W badaniu CANTATA-MSU w ogólnej populacji chorych zmiana **stężenia HbA_{1c}**, zmiana stężenia **FPG**, zmiana stężenia **PPG** i zmiana **masy ciała** względem wartości początkowych

³⁹ Porównanie KAN+MET+SU względem PLC+MET+SU zostało przedstawione dodatkowo, na podstawie porównania bezpośredniego. W związku z tym, że badanie CANTATA-MSU umożliwia

była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej w analizowanych okresach obserwacji (26 tyg. i/lub 52 tyg.).

Również częstość występowania **docelowego stężenia HbA_{1c}** wynoszącego poniżej 7,0% była w badaniu istotnie statystycznie większa w grupach stosujących KAN niż grupie kontrolnej. Niskie wartości parametru NNT (3-5) wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Zmiana parametrów dotyczących **ciśnienia krwi i pulsu** także była większa niż grupie kontrolnej. Na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnice między grupami były istotne statystycznie jedynie w przypadku oceny zmiany skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia. W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

W odniesieniu do parametrów dotyczących **stężenia lipidów**, w badaniu *CANTATA-MSU* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą stosującą terapię KAN w dawce 100 mg a grupą kontrolną. W przypadku grupy stosującej terapię KAN w dawce 300 mg na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji można wskazać, iż różnica między tą grupą a grupą kontrolną była istotna statystycznie jedynie w przypadku oceny procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia i procentowej zmiany stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych po 26 i 52 tygodniach terapii – w obu przypadkach większy wzrost parametrów obserwowano w grupie badanej. W przypadku pozostałych rozpatrywanych parametrów dotyczących stężenia lipidów nie wykazano w badaniu różnic istotnych statystycznie.

W badaniu *CANTATA-MSU*, w grupach chorych stosujących KAN (dotyczy obu dawek KAN) **epizody hipoglikemii** ogółem w czasie 52 tygodni okresu obserwacji oraz w ramach fazy przedłużonej badania (26-52 tyg.) występowały częściej niż w grupie kontrolnej, a różnice między grupami były istotne statystycznie. Należy jednak zauważyć, iż epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia występowały w czasie 52 tygodni okresu obserwacji jedynie u 1 (0,6%) chorego w grupach badanych i grupie kontrolnej (brak różnic istotnych statystycznie).

przeprowadzenie porównania pośredniego, przedstawiono je jako pierwsze, pomimo tego, iż PLC nie jest komparatorem w niniejszej analizie

Na uwagę zasługują również fakt, iż w badaniu *CANTATA-MSU* w przypadku obu rozpatrywanych dawek KAN u większego odsetka chorych w grupie kontrolnej niż badanej konieczne było zastosowanie **terapii ratunkowej** lub przerwanie udziału w badaniu przed 52. tygodniem leczenia, a różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grup badanych. Niskie wartości parametru NNT (tj. 4-5) świadczą o dużej sile badanej interwencji.

Terapia trójlekowa – porównanie pośrednie KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU na podstawie wyników badania *CANTATA-MSU* i badania *Russel-Jones 2009*

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi terapię KAN+MET+SU (dotyczy obu rozpatrywanych dawek KAN) a grupą otrzymującą InsGLAR+MET+SU dla następujących punktów końcowych: zmiana stężenia **HbA_{1c}** po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych, częstość występowania wśród chorych docelowego stężenia HbA_{1c}, częstości występowania **epizodów hipoglikemii** o niewielkim nasileniu oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia. W grupach stosujących terapię KAN+MET+SU (dotyczy obu rozpatrywanych dawek KAN) średnia zmiana **masy ciała** po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych była większa niż w grupie otrzymującej InsGLAR+MET+SU. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy KAN+MET+SU.

5.2. Ocena bezpieczeństwa

Terapia dwulekowa – porównanie bezpośrednie KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania *CANTATA-SU*

W całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.) nie odnotowano w badaniu istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania **zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem** oraz zdarzeń **niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**. Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść obu grup badanych, odnotowano zaś w odniesieniu do częstości występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych**.

Ogółem, w trakcie trwania badania **zdarzenia niepożądane możliwe / prawdopodobnie / bardzo prawdopodobnie związane z badanym lekiem** w ocenie badacza wystąpiły u podobnego odsetka chorych we wszystkich grupach – u ok. 29% chorych z grupy KAN (100 mg)+MET, ok. 33% chorych z grupy KAN (300 mg)+MET oraz ok. 28% chorych z grupy GLI+MET (brak różnic istotnych statystycznie między grupą badaną a kontrolną). Znamienne statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść grupy badanej, odnotowano w etapie przedłużonym badania w przypadku chorych stosujących KAN w dawce 100 mg + MET. Natomiast, w pierwszych 52 tyg. badania zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem istotnie statystycznie częściej obserwowano u chorych z grupy KAN (300 mg)+MET w porównaniu z grupą kontrolną.

Wśród poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych znamienne statystycznie częściej w grupach badanych niż w grupie kontrolnej obserwowano grzybicę narządów płciowych (poza podgrupą mężczyzn w etapie przedłużonym badania), zakażenie dróg moczowych (grupa KAN w dawce 100 mg) oraz zdarzenia niepożądane związanych z diurezą osmotyczną (w czasie 0.-104. tyg.). Jednakże, jak wskazują autorzy publikacji, zdarzenia te były jednak nieliczne i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

W porównaniu z grupą kontrolną, w obu grupach chorych stosujących kanagliflozyny, zarówno w głównym, jak i przedłużonym etapie badania, zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w zmianach względem wartości początkowych, w odniesieniu do parametrów takich jak: aktywność AlAT, AspAT, stężenie moczanów (większa redukcja w grupach badanych niż kontrolnej), stężenie azotu mocznikowego, hemoglobiny, bilirubiny (większy wzrost w grupie badanej niż kontrolnej). Jak wskazali autorzy publikacji, wzrost stężenia bilirubiny nie wiązał się ze wzrostem innych parametrów służących ocenie czynności wątroby. Zmiany stężenia hemoglobiny, bilirubiny i azotu mocznikowego we krwi mogły być natomiast związane z utratą wody związaną z terapią kanagliflozyną. W odniesieniu do eGFR odnotowano niewielką redukcję we wszystkich grupach, przy czym była ona niższa u chorych stosujących kanagliflozyny w porównaniu z grupą kontrolną.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-D2

W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania **zgonów, zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem**,

ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W ramach poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych, znamiennej statystycznie różnicę między grupami, na niekorzyść grupy badanej, odnotowano jedynie w przypadku grzybicy narządów płciowych (ocena ogółem, ocena u kobiet i ocena u mężczyzn). Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej.

W przypadku większości ocenianych **parametrów laboratoryjnych** wykazano, iż średnia procentowana zmiana względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej. Wyjątkiem jest średnia zmiana eGFR względem wartości początkowych, dla której nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU

W badaniu CANTATA-MSU przez cały okres obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu**. Odnotowano również tylko 1 przypadek **ciężkiego działania niepożądanego** – u chorego stosującego KAN w dawce 300 mg wystąpiło zakażenie dróg moczowych prowadzące do hospitalizacji. Różnice między grupami badanymi a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych nie były jednak istotne statystycznie.

W obu badanych grupach **zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem** w czasie 52 tygodni okresu obserwacji występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej KAN niż w grupie kontrolnej. W obu rozpatrywanych grupach badanych ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej niż w grupie kontrolnej, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w obu grupach badanych występowały ze zbliżoną częstością jak w grupie kontrolnej (różnice między grupami nie były istotne statystycznie).

W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych, istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (KAN w dawce 100 mg i 300 mg) niż kontrolnej wystąpiła grzybica narządów płciowych ogółem (oba analizowane okresy obserwacji) oraz grzybica narządów płciowych

u kobiet (52 tygodnie okresu obserwacji). Dodatkowo wśród chorych stosujących KAN w dawce 300 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną (52 tygodnie okresu obserwacji). W przypadku pozostałych rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano występowania znamienych statystycznie różnic między grupami. Należy jednak podkreślić, iż wszystkie zdarzenia niepożądane związane z grzybicą narządów płciowych u kobiet i mężczyzn miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i doprowadziły one do przerwania udziału w badaniu u bardzo niewielu chorych (łącznie 3 kobiety i 1 mężczyzna).

W odniesieniu do **parametrów laboratoryjnych**, wśród chorych stosujących KAN w dawce 100 mg w czasie 52 tygodni okresu obserwacji, odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę stężenia azotu mocznikowego we krwi, magnezu, moczanów i hemoglobiny względem wartości początkowych niż w grupie kontrolnej. Wśród chorych stosujących KAN w dawce 300 mg w czasie 52 tygodni okresu obserwacji, istotnie statystycznie większą zmianę względem wartości początkowych niż w grupie kontrolnej odnotowano w przypadku aktywności AlAT, stężenia azotu mocznikowego we krwi, stężenia kreatyniny, eGFR, stężenia magnezu, stężenia moczanów i stężenia hemoglobiny. W przypadku zmiany pozostałych rozpatrywanych parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych nie wykazano między grupami występowania różnic istotnych statystycznie.

Terapia trójlekowa – porównanie pośrednie KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU i badania Russel-Jones 2009

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi KAN (w dawce 100 lub 300 mg) w skojarzeniu z MET i SU oraz grupą stosującą terapię InsGLAR+MET+SU w odniesieniu do częstości występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**. W odniesieniu do poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, wykonanie porównania pośredniego było możliwe jedynie w przypadku zakażeń dróg moczowych. Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między rozpatrywanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania zakażeń dróg moczowych.

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa KAN na podstawie wyników programu badawczego CANVAS

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w programie CANVAS, którym była ocena ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, odnotowano w programie CANVAS istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC (odpowiednio 26,93 vs 31,48 chorych u których wystąpiło zdarzenie na 1 000 pacjento-lat). Istotnej statystycznie różnicy między grupami nie wykazano w przypadku drugorzędowego punktu końcowego tj. ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny.

W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących funkcjonowania nerek wykazano, iż progresja albuminurii występowała rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC (odpowiednio 89,38 vs 128,71 chorych u których wystąpiło zdarzenie na 1 000 pacjento-lat). Regresja albuminurii występowała częściej w grupie KAN niż w grupie PLC. W przypadku analizy złożonego punktu końcowego tj. 40%-owej redukcji eGFR, leczenia nerkozastępczego i zgonu z powodu choroby nerek, wykazano iż ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było mniejsze wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały w programie CANVAS rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż chorych otrzymujących PLC (odnotowano odpowiednio 104,3 vs 120,0 chorych, u których wystąpiło zdarzenie na 1 000 pacjento-lat). W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano w programie CANVAS istotnych statystycznie różnic między grupami.

W przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dla większości zdarzeń nie wykazano zwiększonego ryzyka ich wystąpienia wśród chorych stosujących KAN w porównaniu do grupy otrzymującej PLC. Częstość występowania złamańiskoenergetycznych była większa w grupie KAN niż w grupie PLC, ale według autorów publikacji analiza danych wyszczególnionych dla poszczególnych badań wskazuje że ryzyko wystąpienia tych złamań różniło się między grupami tylko w przypadku chorych z badania CANVAS. Ryzyko amputacji palców / stóp / kończyn wśród chorych stosujących KAN było wyższe niż w grupie PLC (odpowiednio 6,30 vs 3,37 chorych na 1 000 pacjento-lat). Należy jednak podkreślić, iż ryzyko amputacji było największe wśród chorych, u których amputacja lub choroba naczyń obwodowych występowała w wywiadzie, a według danych przedstawionych przez autorów publikacji względne ryzyko amputacji w tych podgrupach chorych było zbliżone wśród chorych stosujących KAN i PLC.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W komunikatach opublikowanych na stronie FDA i EMA, wskazano, iż stosowanie leków przeciwcukrzycowych, w tym KAN, może zwiększać ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek, nadmiernego zakwaszenia krwi i ciężkich zakażeń dróg moczowych, złamań kości i zmniejszania gęstości mineralnej kości, amputacji kończyn dolnych, objawowego niedociśnienia i cukrzycowej kwasicy ketonowej.

W *ChPL Invokana®* wskazano m.in., iż:

- ⊕ produktu leczniczego Invokana® nie należy stosować w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej, ze względu na brak skuteczności w tym stanie;
- ⊕ skuteczność KAN zależy od czynności nerek. Jest ona zmniejszona u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek;
- ⊕ w badaniach klinicznych stwierdzano u kobiet kandydozę sromu i pochwy oraz u mężczyzn zapalenie żołędzi prącia i napletka, co wynika z zwiększonego wydzielania glukozy do moczu w mechanizmie hamowania SGLT-2 przez KAN;
- ⊕ w trwających, długoterminowych badaniach klinicznych KAN u chorych na DM2, z chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem jej wystąpienia, stwierdzono zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha) u chorych leczonych KAN;
- ⊕ chorzy przyjmujący KAN mają pozytywne wyniki testu na obecność glukozy w moczu, co wynika z jego mechanizmu działania.

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB w 2016 r. dotyczącym bezpieczeństwa stosowania m.in. produktu leczniczego Invokana® poinformowano, iż w badaniu klinicznym CANVAS stwierdzono dwa razy większą częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palca stopy) w grupach leczonych KAN w porównaniu do grup PLC. W momencie wydania komunikatu przyczyna tych zdarzeń nie była jeszcze znana. Podejrzewano, że przypuszczalnie pewną rolę może odgrywać odwodnienie i zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa. W związku z tym w dokumencie zwrócono uwagę, aby u chorych leczonych KAN m.in. przestrzegać odpowiednich wytycznych dotyczących profilaktyki zespołu stopy cukrzycowej, monitorować chorych z grup ryzyka amputacji, wcześniej wdrażać leczenie chorób stopy, natomiast w ramach działań zapobiegawczych, rozważyć przerwanie leczenia KAN u chorych, u których wystąpi poważne powikłanie, co najmniej do jego ustąpienia.

W warunkach zwiększonej ostrożności zalecono obserwację chorych pod kątem wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów utraty wody i elektrolitów oraz zapewnić chorym wystarczające nawodnienie, aby zapobiec zmniejszeniu objętości płynu zewnątrzkomórkowego

Według danych przedstawionych w bazie WHO UMC oraz bazie ADRReports u chorych leczonych KAN najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń układu nerwowego, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

5.3. Wnioski

Analiza skuteczności KAN względem komparatorów wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych w tym zmiany stężenia HbA_{1c}, masy ciała, FPG czy PPG. Należy podkreślić, iż według zaleceń EMA oznaczenie HbA_{1c} jest zaakceptowanym wskaźnikiem całkowitej, długoterminowej kontroli stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę, a zmiana stężenia HbA_{1c} o 0,5% uważana jest za istotną klinicznie. We wszystkich analizowanych w niniejszym raporcie badaniach klinicznych w grupach stosujących KAN zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych była większa niż 0,5%, a więc zmiana ta była istotna klinicznie. Jednym z głównych celów leczenia cukrzycy jest uniknięcie epizodów hipoglikemii, które mogą prowadzić do upośledzenia czynności mózgu, zarówno funkcji poznawczych, jak i motorycznych. Epizody hipoglikemii o ciężkim nasileniu mogą powodować wystąpienie drgawek, a nawet śpiączki i zgon chorego. Nawracające epizody hipoglikemii o ciężkim nasileniu mogą prowadzić do zmian behawioralnych i zaburzeń poznawczych. W badaniach przedstawionych w niniejszym raporcie hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN+MET niż w grupie kontrolnej (porównanie z GLI+MET) lub z porównywalną częstością w obu grupach (porównanie z PLC+MET+SU, porównanie z InsGLAR+MET+SU oraz porównanie z SITA+MET+SU).

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania KAN i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jej zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa kanagliflozyny jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Invokana® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na istotną przewagę badanej interwencji względem komparatorów dla kluczowych efektów zdrowotnych w tym zmiany stężenia HbA_{1c}, masy ciała, FPG czy PPG. Profil bezpieczeństwa kanagliflozyny jest akceptowalny.

Jakość danych z badań *CANTATA-SU*, *CANTATA-D2* oraz *CANTATA-MSU* i programu badawczego *CANVAS* oceniono jako wysoką. Jakość danych z porównania pośredniego na podstawie danych z randomizowanego podwójnie zaślepionego badania *CANTATA-MSU* i randomizowanego badania *Russel-Jones 2009*, w którym podwójne zaślepienie dotyczyło wyłącznie grup stosujących dla LIR i PLC obniżono do oceny średniej. Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla większości punktów końcowych, ponieważ odnoszą się one do zalecanych przez wytyczne EMA pomiarów efektywności leczenia cukrzycy u dorosłych (parametry takie jak stężenie hemoglobiny glikowanej, stężenie glukozy, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, parametrów składu ciała, parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu, stężenia lipidów i insuliny, czy stosowania glikemicznej terapii ratunkowej). Waga pozostałych punktów (np. stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów) została określona jako wysoka, ponieważ mają one wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe i są istotne we wnioskowaniu o skuteczności terapii. Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna. Oceniane punkty końcowe są kluczowe we wnioskowaniu na temat zasadności stosowania opiniowanej technologii medycznej.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie randomizowane badania kliniczne. Nie odnaleziono w czasie przeglądu

systematycznego medycznych baz danych, badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Populacja chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy odpowiada populacji docelowej (dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, głównie rasy białej, z niewystarczającą kontrolą glikemii), a zatem może ona zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono liczne opracowania wtórne, odpowiadające tematycznie niniejszej analizie. Celem odnalezionych przeglądów była bowiem ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN stosowanej m.in. w terapii skojarzonej, dwu- lub trójlekowej u chorych na DM2. W większości przeglądów stwierdzono, że terapia skojarzona KAN prowadzi do redukcji stężenia HbA_{1c} oraz znaczącego spadku masy ciała. Poza wystąpieniem zakażeń dróg moczowo-płciowych, KAN jest dobrze tolerowana. Ponadto, obserwowane zdarzenia niepożądane są łagodne i ustępują, gdy są odpowiednio leczone.

Pomimo, że w niniejszym raporcie analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w odnalezionych publikacjach przeszukiwanie baz przeprowadzono co najmniej rok temu (np. w styczniu 2017 r. w publikacji *Molugulu 2017*), dlatego przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Ponadto, w większości przeglądów oceniano tylko wybrane punkty końcowe, w związku z czym na ich podstawie nie jest możliwa pełna analiza skuteczności i bezpieczeństwa KAN+MET i/lub KAN+MET+SU w porównaniu z analizowanymi komparatorami w populacji docelowej.

W wyniku II etapu przeglądu systematycznego, do analizy włączono randomizowane badanie *CANTATA-SU* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej KAN+MET względem GLI+MET. W przypadku KAN stosowanej w ramach terapii trójlekowej z MET+SU, w II etapie przeglądu odnaleziono badanie randomizowane porównujące badaną interwencję względem SITA+MET+SU (*CANTATA-D2*) oraz z PLC+MET+SU. Zgodnie z kryteriami przyjętymi w protokole do przeglądu systematycznego, w celu uzupełnienia wyników przedstawionych w niniejszym raporcie o wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii KAN+MET+SU względem terapii MET+SU+InsGLAR lub MET+SU+akarbozy, przeprowadzono III etap przeglądu systematycznego. W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono randomizowane badanie kliniczne *Russel-Jones 2009*, umożliwiające porównanie badanej interwencji względem terapii InsGLAR+MET+SU.

W rejestrach badań klinicznych odnaleziono 1 zakończone prospektywne, nieinterwencyjne badanie, które nie zostało opublikowane. Celem badania jest ocena zastosowania kanagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz uzyskanie dowodów w zakresie skuteczności, i bezpieczeństwa, jak i danych raportowanych przez chorych, dla KAN stosowanej w ramach standardowej praktyki klinicznej w Kanadzie. W rejestrze wskazano, iż zakończenie zbierania danych dla wstępnej oceny wyników badania klinicznego planowano na sierpień 2017 roku.

Częstość występowania cukrzycy na całym świecie gwałtownie rośnie i szacuje się, że do roku 2030 osiągnie 4,4% światowej populacji lub około 366 milionów ludzi. Długotrwałe objawy cukrzycy powodują, iż jest ona główną przyczyną przedwczesnych chorób i zgonów na całym świecie. Obecnie większość chorych na cukrzycę typu 2 początkowo leczona jest za pomocą metforminy podawanej w ramach monoterapii. Z uwagi na progresję niewłaściwej kontroli glikemii, wielu chorych wymaga wdrożenia terapii skojarzonej lub insulinoterapii. U podstaw progresywnego pogorszenia kontroli glikemii leży stopniowa utrata funkcji komórek β . Problemem związanym ze stosowaniem leków przeciwcukrzycowych dostępnych obecnie mogą być działania niepożądane tych leków (np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hipoglikemia), które mogą powodować konieczność ograniczenia dawki tych leków, a tym samym zmniejszać korzyść terapeutyczną z ich stosowania. Ponadto, niektóre z obecnie stosowanych środków powodują przyrost masy ciała u chorych na cukrzycę, co w tej populacji jest szczególnie problematyczne, ponieważ ponad u 85% chorych z cukrzycą typu 2 występuje nadwaga i otyłość. Dodatkowe zwiększenie masy ciała może zwiększyć oporność na insulinę. Biorąc pod uwagę częstość występowania cukrzycy typu 2, jej postępującą naturę i działania niepożądane terapii dostępnych obecnie, w populacji chorych rozpatrywanej w niniejszym raporcie (dorośli z cukrzycą typu 2, u których inne produkty lecznicze zmniejszające glikemię w tym insulina stosowane razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii) istnieje potrzeba wprowadzenia nowych, skutecznych opcji terapeutycznych [44].

Jak wskazano w rozdziale 5, zastosowanie KAN pozwala uzyskać istotną klinicznie zmianę stężenia hemoglobiny glikowanej, będącej zaakceptowanym wskaźnikiem całkowitej, długoterminowej kontroli stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę. Co ważne w badaniach uwzględnionych w niniejszym raporcie wykazano, iż u chorych stosujących KAN epizody hipoglikemii występowały rzadziej niż w grupie stosującej GLI+MET oraz z porównywalną częstością jak w grupach stosujących PLC+MET+SU, InsGLAR+MET+SU i SITA+MET+SU. Wyniki badań przedstawione w raporcie wskazują ponad to, iż terapia KAN

związana jest z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała niż w przypadku terapii GLI+MET, PLC+MET+SU, InsGLAR+MET+SU i SITA+MET+SU. Terapia KAN wpływa także na redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi i pulsu, co może przekładać się na obniżenie ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, będących częstym powikłaniem cukrzycy typu 2.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, wykazano, iż terapia KAN może zwiększać ryzyko amputacji kończyn dolnych, ale jak podkreślono w komunikacie URPLW MiPB przypuszczalnie pewną rolę w tym przypadku może odgrywać związane ze stosowaniem KAN odwodnienie i zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa. W związku u chorych leczonych KAN należy m.in. przestrzegać odpowiednich wytycznych dotyczących profilaktyki zespołu stopy cukrzycowej, monitorować chorych z grup ryzyka amputacji, wcześniej wdrażać leczenie chorób stopy, natomiast w ramach działań zapobiegawczych, rozważyć przerwanie leczenia KAN u chorych, u których wystąpi poważne powikłanie, co najmniej do jego ustąpienia. W badaniach klinicznych stwierdzano także większą częstość występowania w grupie KAN niż w grupach kontrolnych zakażeń grzybiczych narządów płciowych, co wynika ze zwiększonego wydzielania glukozy do moczu w mechanizmie hamowania SGLT-2 przez KAN. Należy jednak podkreślić, iż większość raportowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i ustąpiła po wdrożeniu odpowiedniego leczenia.

W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Invokana® w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 105

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla kanagliflozyny w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>Prospective, Observational, 12-month Assessment of Canagliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus in a Usual Clinical Practice in Canada (CANadian CAnagliflozin REgistry: CanCARE)</i>	NCT02688075	Badanie zakończone, nieopublikowane	Janssen Inc.	Badanie prospektywne, nieinterwencyjne, ogólnokrajowe (Kanada), wieloośrodkowe	Ocena zastosowania kanagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz uzyskanie dowodów w zakresie skuteczności, i bezpieczeństwa, jak i danych raportowanych przez chorych, dla KAN stosowanej w ramach standardowej praktyki klinicznej w Kanadzie.	Listopad 2015 r.	Sierpień 2017 r. (zakończenie zbierania danych dla wstępnej oceny wyników badania klinicznego)

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 106.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Diabetes Mellitus" OR Diabetes	593162	53358	686011
#2	"Noninsulin Dependent" OR "Noninsulin-Dependent" OR "Non Insulin Dependent" OR "Non-Insulin Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent" OR "insulin independent" OR "Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant" OR stable OR "type 2" OR "type-2" OR "type II" OR "type-II" OR "slow onset" OR "slow-onset" OR "Maturity Onset" OR "Maturity-Onset" OR "Adult Onset" OR "Adult-Onset"	823807	62166	956038
#3	#1 AND #2	173376	26543	210451
#4	T2DM OR NIDDM OR DM2 OR T2D	29530	5804	51640
#5	#3 OR #4	174851	26938	217617
#6	Canagliflozin OR Canagliflocin OR Invokana OR jnj28431754 OR "jnj 28431754" OR "jnj-28431754" OR ta7284 OR "ta 7284" OR "ta-7284"	661	238	1149 [^]
#7	#5 AND #6	556	217 [#]	938
#8	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	13526107	n/d	14295590 ^{^^}
#9	#7 AND #8	446	n/d	824
#10	[embase]/lim	n/d	n/d	439

#publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap): 207, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 10 (I etap): 3 Cochrane Reviews, 4 Other Reviews, 3 Technology Assessments

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor „tn”

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor „pt”

Data wyszukiwania: 09.04.2018 r.

Tabela 107.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Diabetes Mellitus" OR Diabetes	593162	53358	686011
#2	"Noninsulin Dependent" OR "Noninsulin-Dependent" OR "Non Insulin Dependent" OR "Non-Insulin Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent" OR "insulin independent" OR "Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant" OR stable OR "type 2" OR "type-2" OR "type II" OR "type-II" OR "slow onset" OR "slow-onset" OR "Maturity Onset" OR "Maturity-Onset" OR "Adult Onset" OR "Adult-Onset"	823807	62166	956038
#3	#1 AND #2	173376	26543	210451
#4	T2DM OR NIDDM OR DM2 OR T2D	29530	5804	51640
#5	#3 OR #4	174851	26938	217617
#6	Isophane OR "Neutral Protamine Hagedorn" OR "Protamine Hagedorn" OR Hagedorn OR "Protamine Zinc" OR "Susp protamine" OR "Insulin Zinc" OR Isofane OR Isophan OR Isophone OR Monotard OR Humulin OR Actraphane OR Actraphan OR Berlinsulin OR Insulatard OR Mixtard OR "Mixt hm" OR Novolin OR NPH OR Orgasuline OR Protaphan OR Protophane OR Protaphane OR Prozinc	5474	1128	7733 [^]
#7	Acarbose OR Glumida OR Glucobay OR Glucor OR "Bay g 5421" OR "Bay g5421" OR Prandase OR Precose OR Acarphage OR Adeksa OR "ag 5421" OR ag5421 OR aglucose OR "alpha ghi" OR Eclid OR Glibose OR Glicobase OR Glucar OR Glucarb OR Gluconase OR Rebose OR Symrose	2462	602	3734 [^]
#8	Glargine OR Lantus OR Basaglar OR HOE901 OR "HOE 901" OR "HOE-901" OR Abasaglar OR Abasria OR Lusduna OR "ly 2963016" OR ly2963016 OR Optisulin OR Toujeo	935	1389	5762 [^]
#9	Detemir OR Levemir OR NN304 OR "NN 304" OR "NN-304"	2361	417	2239 [^]
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	10033	2913	16429

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#11	Metformin OR Dimethylbiguanidine OR Dimethyldiguanide OR Dimethylguanylguanidine OR Glucophage OR Apophage OR Aron OR Benofomin OR Dabex OR "Denkaform" OR Deson OR Dextin OR Diabetase OR Diabetformin OR Diabetmin OR Diabetosan OR Diabex OR Diafat OR Diaformin OR Diaformina OR Diametin OR Diamin OR Dianben OR Diformin OR Dimefor OR Dmgg OR Dybis OR Eraphage OR "Espa-Formin" OR "Euform Retard" OR Fluamine OR Flumamine OR Fornidd OR Fortamet OR Glaformil OR Glibudon OR Glifage OR Gliguanid OR Glucaminol OR Glucofage OR Glucofago OR Glucoform OR Glucoformin OR Glucohexal OR Glucoless OR Glucomet OR Glucomin OR Glucomine OR Gluconil OR Glucostop OR Glucotika OR Gludepatic OR Glufor OR Gluformin OR Glukophage OR Glumeformin OR Glumet OR Glumetza OR Glupa OR Glustress OR Glyciphage OR Glycomet OR Glycon OR Glycoran OR Glyformin OR Glymet OR Haurymellin OR Hipoglucin OR "I-Max" OR Islotin OR Juformin OR "Ia 6023" OR Ia6023 OR Maformin OR Meglucon OR Meguan OR Melbin OR Melformin OR Mellittin OR Merckformin OR Mescorit OR Metaformin OR Metfogamma OR Metforal OR Metformax OR Metformine OR Methformin OR Metiguanide OR Metomin OR Metphormin OR Miformin OR Neoform OR Nndg OR "Reglus-500" OR Riomet OR Risidon OR Siamformet OR Siofor OR Thiabet OR Vimetrol OR Walaphage	20006	6198	29881 [^]
#12	#5 AND #10 AND #11	774	635 [#]	1537
#13	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking	1328052	n/d	1497701 ^{^^}
#14	#12 AND #13	374	n/d	608
	[embase]/lim	n/d	n/d	315

#publikacje odnalezione w bazie CENTRAL

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor „tn”

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor „pt”

Data wyszukiwania: 09.04.2018 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 108.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	(Canagliflozin OR Invokana)	11
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(Canagliflozin OR Invokana)	2280
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(Canagliflozin OR Invokana)	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(Canagliflozin OR Invokana)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(Canagliflozin OR Invokana)	76
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Canagliflozin OR Invokana)	119
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Canagliflozin OR Invokana)	19
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Kanagliflozyna lub Invokana	1

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 16.04.2018 r.

7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR)

Tabela 109.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
		<i>Molugulu 2017</i>	<i>Zhong 2016</i>	<i>CADTH 2015</i>	<i>Mearns 2015</i>	<i>Yang 2014</i>	<i>Clar 2012</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE					
		<i>Molugulu 2017</i>	<i>Zhong 2016</i>	<i>CADTH 2015</i>	<i>Mearns 2015</i>	<i>Yang 2014</i>	<i>Clar 2012</i>
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	TAK	n/d	TAK	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	TAK	n/d	TAK	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	n/d	TAK	n/d	TAK	NIE	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Niska***	Niska	Niska***	Niska***	Niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

***a priori przyjęto założenie, że w przypadku publikacji *Zhong 2016*, *Mearns 2015* oraz *Yang 2014*, punkt 2 skali AMSTAR 2 nie jest domeną krytyczną

7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.5.1. CANTATA-SU

CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, zaślepienie (pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania (etap <i>run-in</i>)⁴⁰; podwójnie zaślepienie – od 3. tyg. badania), wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; uczestników badania losowo przydzielano, w stosunku 1: 1: 1, za pomocą IVRS/IWRS (ang. <i>Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej) do grupy otrzymującej KAN w dawce 100 mg lub 300 mg lub GLI. Przed rozpoczęciem badania, sponsor przygotował wygenerowany komputerowo plan randomizacji. Podczas randomizacji zastosowano metodę bloków permutowanych (po trzech chorych na blok). Stratyfikację przeprowadzono w odniesieniu do kraju pochodzenia i poprzednio stosowanej terapii (stosowanie przez chorego stabilnej, określonej w protokole, dawki MET przed badaniem przesiewowym vs konieczność dostosowania dawki MET lub zaprzestania stosowania drugiego leku przeciwhiperlikemicznego lub obu leków naraz);</p> <p>Zaślepienie: tak; pojedyncze – pierwsze 2 tygodnie badania (etap <i>run-in</i>); podwójne – od 3. do 104. tyg. badania;</p> <p>Opis metody zaślepienia: w etapie pojedynczo zaślepienym wszystkim uczestnikom raz na dobę podawano kapsułki PLC podobne wyglądem do badanego leku. Po randomizacji, wartości HbA_{1c} i stężenia glukozy w osoczu na czczo zostały zamaskowane dla personelu z ośrodków badawczych, chyba że wartości spełniły kryteria terapii ratunkowej (następnie zostały określone jako niezamaskowane). Chorzy, badacze i lokalny personel zatrudniony przez sponsora byli zamaskowani podczas przydzielania leczenia do momentu ostatecznego zamknięcia bazy danych. Aby utrzymać zamaskowanie terapii, badany lek był dostarczany do ośrodków stopniowo;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak; w głównym etapie badania (do 52. tyg.), spośród 1450 zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku utracono łącznie 289 (19,9%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ spośród 483 chorych z grupy KAN (100 mg) + MET utracono łącznie 88 (18,2%) chorych, w tym 25 (5,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 12 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz utraty z okresu obserwacji, 7 (1,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, po 4 (0,8%) chorych z chorych z powodu decyzji badacza, braku stosowania się do zaleceń terapeutycznych oraz wystąpienia wartości eGFR/kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania, 3 (0,6%) chorych z powodu braku możliwości zażycia glikemicznego leku ratunkowego, 1 (0,2%) chorego z powodu braku skuteczności terapii ratunkowej, oraz 16 (3,3%) chorych z innych przyczyn; ⊕ spośród 485 chorych z grupy KAN (300 mg) + MET utracono łącznie 105 (21,6%) chorych, w tym 33 (6,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 16 (3,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (1,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 7 (1,4%) chorych z powodu wystąpienia wartości eGFR/kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania, 5 (1,0%) chorych z powodu braku możliwości zażycia glikemicznego leku ratunkowego, 4 (0,8%) chorych z powodu decyzji badacza, 3 (0,6%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, po 1 (0,2%) chorym z powodu braku stosowania się do zaleceń terapeutycznych oraz zgonu oraz 26 (5,4%) chorych z innych przyczyn; ⊕ spośród 482 chorych z grupy GLI + MET utracono łącznie 96 (19,9%) chorych, w tym 26 (5,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 18 (3,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (1,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 6 (1,2%) chorych z powodu braku możliwości zażycia glikemicznego leku ratunkowego, 5 (1,0%) chorych z powodu decyzji badacza, 4 (0,8%) chorych z powodu braku stosowania się do zaleceń terapeutycznych, po 3 (0,6%) chorych z

⁴⁰ 2 tyg. przed etapem głównym badania liczonym od tyg. 0.

CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)

powodu naruszenia protokołu badania oraz braku skuteczności terapii ratunkowej, po 1 (0,2%) chorym z powodu wystąpienia wartości eGFR/kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania, oraz zgonu, 21 (4,4%) chorych z innych przyczyn;

- * w etapie przedłużonym badania (do 104. tyg.) spośród 1151 chorych włączonych do tego etapu chorych, utracono łącznie 171 (14,9%) chorych, w tym:
 - * spośród 393 chorych z grupy KAN (100 mg) + MET utracono łącznie 50 (12,7%) chorych, w tym 9 (2,3%) chorych z powodu braku możliwości zażycia glikemicznego leku ratunkowego, 8 (2,0%) chorych z powodu braku skuteczności terapii ratunkowej, po 5 (1,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wystąpienia wartości eGFR/kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania, utraty z okresu obserwacji i wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,0%) chorych z powodu decyzji badacza, 2 (0,5%) chorych z powodu zgonu, 1 (0,3%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania oraz 6 (1,5%) chorych z innych przyczyn;
 - * spośród 377 chorych z grupy KAN (300 mg) + MET utracono łącznie 54 (14,3%) chorych, w tym 11 (2,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 7 (1,9%) chorych z powodu braku skuteczności i możliwości zażycia glikemicznego leku ratunkowego, 6 (1,6%) chorych z powodu wystąpienia wartości eGFR/kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania, 5 (1,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, po 1 (0,3%) chorym z powodu zgonu, decyzji badacza i naruszenia protokołu badania oraz 12 (3,2%) chorych z innych przyczyn;
 - * spośród 381 chorych z grupy GLI + MET utracono łącznie 67 (17,6%) chorych, w tym 13 (3,4%) chorych z powodu braku skuteczności terapii ratunkowej, 11 (2,9%) chorych z powodu braku możliwości zażycia glikemicznego leku ratunkowego, 7 (1,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (1,6%) chorych z powodu wystąpienia wartości eGFR/kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania, 5 (1,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, po 2 (0,5%) chorych z powodu braku stosowania się do zaleceń terapeutycznych i decyzji badacza oraz 18 (4,7%) chorych z innych przyczyn;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak; populacja mITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (populacja mITT odpowiadała także populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa); populacja PP obejmowała wszystkich chorych, którzy ukończyli 52 tygodnie badania, nie potrzebowali glikemicznego leku ratunkowego i nie odnotowano u nich żadnego naruszenia protokołu, które mogłoby wpłynąć na analizę skuteczności;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC;

Liczba ośrodków: 157 (19 państw – 54 ośrodki w Ameryce Północnej, 39 ośrodków w Europie, 9 ośrodków w środkowej i południowej Ameryce, 55 ośrodków w pozostałych miejscach na świecie);

Okres obserwacji: łącznie 104 tyg. (etap *run-in*: 2 tyg.; etap główny: 0.-52. tyg.; etap przedłużony: 52.-104. tyg.);

Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana stężenia HbA_{1c} w 52. tyg. badania względem wartości początkowych – jeżeli wykazano *non-inferiority* KAN + MET względem GLI + MET, protokół określał stopniową ocenę *superiority*. Hipoteza *non-inferiority* mogła zostać potwierdzona jeśli różnica między grupą badaną a kontrolną nie przekraczała 0,3%. W przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* testowano hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* została potwierdzona, jeśli górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną była mniejsza niż 0,0%. P-wartości raportowano wyłącznie dla wcześniej zdefiniowanych porównań. Dla punktów końcowych dot. oceny składu ciała zastosowano statystyki opisowe i przedstawiono 95% CI dla zmian w stosunku do wartości początkowych; wszystkie testy statystyczne zostały zinterpretowane dla dwustronnego poziomu istotności wynoszącego 5%, a wszystkie CI dla dwustronnego poziomu ufności wynoszącego 95%. W 104. tyg. badania nie zdefiniowano wcześniej hipotez do testowania, w związku z czym nie podano żadnych p-wartości, a tylko 95% CI;

Podejście do testowania hipotezy: dla pierwszorzędowego punktu końcowego – zmiana stężenia HbA_{1c} w 52. tyg. badania względem wartości początkowych – *non-inferiority* – delta (ang. *non-inferiority margin*) równa 0,3%.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek 18.-80. r.ż.;
- * chorzy na DM2;
- * stężenie HbA_{1c} wynoszące 7,0-9,5% (53-80 mmol/mol);

CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)			
<ul style="list-style-type: none"> * stabilna terapia MET (≥ 2000 mg/dobę lub ≥ 1500 mg/dobę, w przypadku nietolerancji wyższych dawek) przez co najmniej 10 tyg.⁴¹. 			
Kryteria wykluczenia:			
<ul style="list-style-type: none"> * stwierdzony w wywiadzie >1 epizod hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia w ciągu ostatnich 6 mies.; * stwierdzona w wywiadzie DM1; * FPG lub SMBG ≥ 15 mmol/l przed rozpoczęciem badania; * eGFR < 55 ml/min/1,73 m² (lub < 60 ml/min/1,73 m² w przypadku niższej dawki MET); * stężenie kreatyniny ≥ 124 μmol/l (mężczyźni) lub ≥ 155 μmol/l (kobiety); * stosowanie TZD w ciągu 16 tyg. przed badaniem skriningowym. 			
Dane demograficzne			
Parametr	KAN (100 mg) + MET	KAN (300 mg) + MET	GLI + MET
Liczba chorych	483	485	482
Mężczyźni, n (%)	252 (52,2)	241 (49,7)	263 (54,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]	56,4 (9,5)	55,8 (9,2)	56,3 (9,0)
Rasa, n (%)	Biała	323 (66,9)	333 (68,7)
	Czarna lub Afroamerykanie	20 (4,1)	19 (3,9)
	Azjatycka	99 (20,5)	92 (19,0)
	Inna*	41 (8,5)	41 (8,5)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	86 (17,8)	80 (16,5)
	Inne niż Hiszpanie lub Latynosi	395 (81,8)	404 (83,3)
	Nieznane/Nieokreślone	2 (0,4)	1 (0,2)
Stężenie HbA _{1c} , średnia (SD) [%]			
7,8 (0,8)			
FPG, średnia (SD) [mmol/l]			
9,2 (2,1)			
Masa ciała, średnia (SD) [kg]			
86,9 (20,1)			
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]			
31,0 (5,3)			
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]			
89,7 (19,3)			
Czas trwania DM2, średnia (SD) [lata]			
6,5 (5,5)			
Chorzy, którzy wzięli udział w etapie dostosowywania dawki leków przeciwhiperglykemicznych, n (%)			
173 (35,8)			
178 (36,7)			
171 (35,5)			
INTERWENCJA			
Interwencja badana: KAN (100 mg lub 300 mg) + MET			
KAN w dawce 100 lub 300 mg dziennie; dawkę zwiększano metodą miareczkowania.			
Interwencja kontrolna: GLI + MET			

⁴¹ chorzy, którzy stosowali MET w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwhiperglykemicznym, nie zawierającym TZD, przerywali stosowanie drugiego leku przeciwhiperglykemicznego i w razie potrzeby, zwiększali dawkę MET. Chorzy, którzy otrzymywali MET w dawkach niższych niż określone w protokole, zwiększali dawkę MET i stosowali ją przez 12 tyg. (okres stabilizacji dawki) przed rozpoczęciem 2-tygodniowego okresu przyjmowania PLC

CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)

GLI w dawce początkowej 1 mg do maksymalnej dawki 6 lub 8 mg (w zależności od maksymalnej dawki zarejestrowanej w kraju, w którym mieścił się dany ośrodek badawczy). GLI miareczkowano do wyższej dawki po ≥ 2 tyg. stosowania określonej dawki, pod warunkiem spełnienia przez chorych określonych kryteriów ($\geq 50\%$ pomiarów SMBG wynoszących $>6,0$ mmol/l (108 mg/dl), brak epizodów hipoglikemii w ciągu 2 tygodni poprzedzających wizytę w klinice lub kontakt telefoniczny). Zwiększenie dawki mogło odbyć się w dowolnym momencie badania.

Maksymalna średnia dawka leku wynosiła 5,6 (SD: 2,3) mg/dobę, przy czym 395 (82,0%) chorych stosowało dawkę ≥ 4 mg/dobę.

Leczenie wspomagające: glikemiczna terapia ratunkowa – podczas podwójnie zaślepionego etapu badania, leczenie pioglitazonem rozpoczynano u chorych, u których zastosowano maksymalną dawkę badanego leku oraz spełniali następujące kryteria:

- * FPG $>15,0$ mmol/l od dnia 1. do tygodnia 6.;
- * FPG $>13,3$ mmol/l od tygodnia 6. do tygodnia 12.;
- * FPG $>11,1$ mmol/l od tygodnia 12. do tygodnia 26.;
- * HbA_{1c} $>8,0\%$ od tygodnia 26. do tygodnia 104.
- * HbA_{1c} $>7,0\%$ i $\leq 8,0\%$ od tygodnia 52., jeśli sponsor uznał, że jest to konieczne u chorego w celu osiągnięcia docelowej glikemii.

Pioglitazon miareczkowano zgodnie z lokalnymi zasadami leczenia.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- * zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych (0.-52. i 0.-104. tyg. badania);
- * docelowe stężenie HbA_{1c} (0.-52. i 0.-104. tyg. badania);
- * zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych (0.-52. i 0.-104. tyg. badania);
- * zmiana masy ciała względem wartości początkowych (0.-52. i 0.-104. tyg. badania);
- * zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych (podgrupa chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała; 0.-52. tyg. badania);
- * zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych (0.-52. i 0.-104. tyg. badania);
- * zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych (0.-52. i 0.-104. tyg. badania);
- * stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów (0.-104. tyg. badania);
- * epizody hipoglikemii (0.-52. i 0.-104. tyg. badania);
- * stosowanie glikemicznej terapii ratunkowej (0.-52. i 0.-104. tyg. badania);
- * profil bezpieczeństwa (0.-52., 52.-104. i 0.-104. tyg. badania).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji innym niż maksymalny (52 tyg. dla etapu głównego oraz kolejne 52 tyg. etapu przedłużonego badania, łącznie 104 tyg. badania);
- * średni pomiar stężenia HbA_{1c} w 52. tyg. badania. (przedstawiono natomiast zmianę stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych);
- * wyniki dot. współczynnika trwałości HbA_{1c} (ang. *coefficient of durability*) z publikacji *Leiter 2015* – punkt końcowy nieuwzględniony w kryteriach włączenia;
- * wyniki przedstawione łącznie dla badań dot. porównania KAN z PLC (badania dla KAN stosowanej w monoterapii / w skojarzeniu z komparatorami innymi niż analizowane) z publikacji *EMA 2013*;
- * nie przedstawiono danych z wykresów, z których niemożliwe było odczytanie wartości liczbowych, ze względu na niską czytelność (np. wartości SE dla zmiany stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w czasie 0.-52. tyg. dla populacji PP, wartości SE dla średniej zmiany eGFR względem wartości początkowych dla okresu obserwacji 0.-104. tyg. oraz wartości SE dla zmiany masy ciała względem wartości początkowych dla okresu obserwacji 0.-104. tyg.).

*rdzenni Amerykanie, rdzenni mieszkańcy Alaski, Hawajów lub innych wysp pacyficznych, chorzy mieszanego pochodzenia i in.

7.5.2. CANTATA-D2

CANTATA-D2 (Schrenthaler 2013)

METODYKA

CANTATA-D2 (Schrenthaler 2013)

Badanie randomizowane, zaślepienie (pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania⁴²; podwójnie zaślepienie – od 3. tyg. badania), wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3.

Opis metody randomizacji: tak; po 2-tygodniowym etapie *run-in*; randomizacja blokowa, chorych przydzielano w stosunku 1:1 do grupy KAN (300 mg)+MET+SU lub SITA+MET+SU; stratyfikacja przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej / interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej. Sponsor przed badaniem przygotował wygenerowany komputerowo harmonogram randomizacji. Randomizację zrównoważono przy użyciu permutowanych bloków z następującymi dwoma kryteriami stratyfikacji: stężenie HbA_{1c} ≥9,0% (75 mmol/mol) oraz udział w teście FS-MMTT;

Zaślepienie: tak, pierwsze 2 tygodnie badanie zaślepienie pojedynczo (etap *run-in*), od 3. do 52. tygodnia badanie podwójnie zaślepienie;

Opis metody zaślepienia: wszyscy chorzy otrzymywali kapsułkę z PLC w etapie *run-in*, identyczną z tą, którą otrzymywali w etapie po randomizacji. Po randomizacji wszystkie wartości HbA_{1c} i FPG oraz pomiary glukozy w teście FS-MMTT zostały zaślepienie w stosunku do ośrodków badawczych, chyba że wartości HbA_{1c}/FPG spełniały kryteria do przerwania leczenia. Ponadto, w wynikach badania moczu zaślepienie było stężenie glukozy. Badacze, chorzy oraz lokalny personel zatrudniony przez sponsora pozostawali zaślepieni podczas przydzielania leczenia oraz pobierania próbek moczu na glikozurię, dopóki wszyscy uczestnicy nie ukończyli badania (wizyta w 52. tygodniu) i baza danych nie została zamknięta;

Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono łącznie 291 (38,5%) z 756 chorych, w tym:

- z grupy KAN (300 mg)+MET+SU: 123 (32,5%) z 378 chorych, w tym 40 (10,6%) chorych wycofano z powodu glikemii, 22 (5,8%) chorych z powodu parametrów eGFR lub kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania, 21 (5,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (1,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (1,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (1,1%) chorych z powodu braku przestrzegania zaleceń terapeutycznych, 2 (0,5%) chorych z powodu decyzji badacza, 2 (0,5%) z powodu zgonu, po 1 (0,3%) chorym z powodu naruszenia protokołu badania oraz z powodu decyzji sponsora, 19 (5,0%) chorych z innych powodów;
- z grupy SITA+MET+SU: 168 (44,4%) z 378 chorych, w tym 85 (22,5%) chorych z powodu glikemii, 14 (3,7%) chorych z powodu parametrów eGFR lub kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania, 14 (3,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 13 (3,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (2,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (1,1%) chorych z powodu braku przestrzegania zaleceń terapeutycznych, 3 (0,8%) chorych z powodu decyzji badacza, 27 (7,1%) chorych z innych powodów;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak; populacja mITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku; populacja PP obejmowała chorych, którzy ukończyli 52 tyg. badania bez naruszenia protokołu, które mogłyby wpłynąć na analizę skuteczności; populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa odpowiadała populacji mITT;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC;

Liczba ośrodków: 140 w 17 krajach;

Okres obserwacji: 52 tyg. (etap *run-in* z PLC: 2 tyg.; etap główny badania: 52 tyg.; dodatkowy okres obserwacji: 4 tyg.);

Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana stężenia HbA_{1c} w 52. tyg. badania względem wartości początkowych – gdy wykazano *non-inferiority* KAN (300 mg)+MET+SU względem SITA+MET+SU, protokół określał stopniową ocenę *superiority*. Hipoteza *non-inferiority* mogła zostać potwierdzona, jeśli różnica między grupą badaną a kontrolną nie przekraczała 0,3%. W przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* testowano hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* została potwierdzona, jeśli górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną była mniejsza niż 0,0%. P-wartości raportowano wyłącznie dla wcześniej zdefiniowanych porównań. W analizie podgrup zastosowano statystyki opisowe i przedstawiono 95% CI dla zmian HbA_{1c}; wszystkie testy statystyczne zostały zinterpretowane dla dwustronnego poziomu istotności wynoszącego 5%, a wszystkie CI dla dwustronnego poziomu ufności wynoszącego 95%;

Podejście do testowania hipotezy: dla pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiana stężenia HbA_{1c} w 52. tygodniu, względem wartości początkowej) *non-inferiority* delta wynosiła 0,3%.

⁴² 2 tyg. przed etapem głównym badania liczoną od tyg. 0.

CANTATA-D2 (Schrenthaler 2013)		
POPULACJA		
Kryteria włączenia:		
<ul style="list-style-type: none"> * wiek ≥ 18. r.ż.; * chorzy na cukrzycę typu 2; * chorzy poddani stałej terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika w maksymalnej lub prawie maksymalnej dawce*. 		
Kryteria wykluczenia:		
<ul style="list-style-type: none"> * powtarzające się wyniki FPG i/lub SMBG $\geq 16,7$ mmol/l (300 mg/dl) w fazie wstępnej poprzedzającej randomizację; * stwierdzona w wywiadzie cukrzyca typu 1, choroba sercowo-naczyniowa lub niekontrolowane nadciśnienie; * chorzy leczeni agonistami PPAR-γ, poddani insulinoterapii lub terapii innym inhibitorem SGLT-2, lub jakimkolwiek innym lekiem przeciwhiperglykemicznym (z wyjątkiem MET i SU) w czasie 12 tygodni poprzedzających okres badań przesiewowych; * eGFR < 55 ml/min/1,73 m² (lub < 60 ml/min/1,73 m², w przypadku chorych stosujących inne dawki MET, zgodnie z lokalną ulotką); * stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 124 μmol/l (mężczyźni) lub ≥ 115 μmol/l (kobiety). 		
Dane demograficzne		
Parametr	KAN (300 mg)+MET+SU	SITA+MET+SU
Liczba chorych	377	378
Mężczyźni, n (%)	207 (54,9)	215 (56,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]	56,6 (9,6)	56,7 (9,3)
Rasa, n (%)	Biała	245 (65,0)
	Czarna lub Afroamerykanie	43 (11,4)
	Azjatycka	67 (17,8)
	Inne	22 (5,8)
Grupa etniczna, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	79 (21,0)
	Inna niż Hiszpanie lub Latynosi	298 (79,0)
	Inna***	0 (0,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	87,4 (23,2)	89,1 (23,2)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	31,5 (6,9)	31,7 (6,9)
Stężenie HbA _{1c} , średnia (SD) [%]	8,1 (0,9) (65 (9,8) mmol/mol)	8,1 (0,9) (65 (9,8) mmol/mol)
Stężenie FPG, średnia (SD) [mmol/l]	9,4 (2,6) (169,4 (47,4) mg/dl)	9,2 (2,5), (165,8 (44,9) mg/dl)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia (SD) [lata]	9,4 (6,1)	9,7 (6,3)
Stosowanie SU na początku badania, n (%)	Glipizyd	47 (12,5)
	Glipizyd o przedłużonym uwalnianiu	16 (4,2)
	Gliburyd/glibenklamid	128 (34,0)
	Glimepiryd	121 (32,1)

CANTATA-D2 (Schrenthaler 2013)			
	Gliklazyd	26 (6,9)	30 (7,9)
	Gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu	37 (9,8)	50 (13,2)
	Gliburyd zmikronizowany	2 (0,5)	0 (0,0)
	Tolazamid	0 (0,0)	1 (0,3)
Dawka SU stosowana na początku badania, n (%)	Poniżej wymaganej dziennej dawki minimalnej	7 (1,9)	5 (1,3)
	Powyżej lub równe wymaganej dziennej dawce minimalnej	370 (98,1)	373 (98,7)
Zmiana dawki SU, n (%)	Bez zmiany	345 (91,5)	338 (89,4)
	Zmieniona	32 (8,5)	40 (10,6)
	Zwiększona	31 (8,2)	33 (8,7)
	Zmniejszona	3 (0,8)	5 (1,3)
	Przerwana / zaburzone dawkowanie	0 (0,0)	4 (1,1)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: KAN (300 mg) raz dziennie + MET+SU.			
Interwencja kontrolna: SITA (100 mg) raz dziennie + MET+SU.			
Leczenie wspomagające: w badaniu nie dopuszczano stosowania glikemicznej terapii ratunkowej.			
PUNKTY KOŃCOWE			
<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u>			
* zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych (52 tyg. badania);			
* docelowe stężenie HbA _{1c} (52 tyg. badania);			
* zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych (52 tyg. badania);			
* zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych (52 tyg. badania);			
* zmiana masy ciała względem wartości początkowych (52 tyg. badania);			
* zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych (52 tyg. badania);			
* zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych (52 tyg. badania);			
* epizody hipoglikemii (52 tyg. badania);			
* profil bezpieczeństwa (52 tyg. badania).			
<u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u>			
* punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji innym niż maksymalny;			
* średni pomiar stężenia HbA _{1c} w czasie (przedstawiono natomiast zmianę stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych);			
* punkty końcowe dotyczące parametrów farmakokinetycznych i oceny modelu homeostazy, gdyż nie spełniały one kryteriów włączenia.			

*chorzy przyjmujący maksymalne / bliskie maksymalnym dawki MET (≥ 2000 mg/dobę lub ≥ 1500 mg/dobę w przypadku chorych nietolerujących wyższych dawek) i SU (w dawce równej połowie dawki maksymalnej lub wyższej), ze stężeniem HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ (53 mmol/mol) i $\leq 10,5\%$ (91 mmol/mol), którzy spełniali wszystkie kryteria włączenia bezpośrednio włączani byli do 2-tygodniowego etapu *run-in*; pozostali chorzy musieli rozpocząć ≤ 12 tyg. okres dostosowania terapii lekami doustnymi, w trakcie którego przez ≥ 8 tyg. przyjmowali stabilną dawkę MET+SU. Po tym czasie, po osiągnięciu stężenia HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ (53 mmol/mol) i $\leq 10,5\%$ (91 mmol/mol) i po spełnieniu kryteriów włączenia, chorzy rozpoczęli fazę *run in*

**z badania wykluczano chorych (nie wdrożono terapii ratunkowej) spełniających wcześniej określone kryteria glikemii (FPG >15,0 mmol/l (270 mg/dl) po dniu 1. do 6. tygodnia, >13,3 mmol/l (240 mg/dl) po 6. tygodniu do 12. tygodnia, >11,1 mmol/l (200 mg/dl) po 12. tygodniu do 26. tygodnia oraz HbA_{1c} >8,0% (64 mmol/mol) po 26. tygodniu. Chorzy ze stężeniem kreatyniny w surowicy \geq 133 μ mol/l (mężczyźni) lub 124 μ mol/l (kobiety), z eGFR <50 ml/min./1,73 m² lub wartościami eGFR, które stanowiły o przeciwwskazaniu do stosowania MET w określonym kraju (<60 ml/min./1,73 m² w niektórych krajach) również zostali wykluczani z badania

***Indianie, rdzenni mieszkańcy Alaski, Hawajów lub innych wysp pacyficznych, chorzy mieszanego pochodzenia i in.

^minimalną dawkę dzienną SU wymaganą przy randomizacji określono jako: glipizyd: 20 mg; glipizyd o przedłużonym uwalnianiu: 10 mg; gliburyd/glibenklamid: 10 mg; glimepiryd: 4 mg; gliklazyd: 160 mg; gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu: 60 mg; gliburyd zmikronizowany: 6 mg

^^tylko w przypadku chorych, u których nastąpiła zmiana dawki SU przez co najmniej 7 kolejnych dni

7.5.3. CANTATA-MSU

CANTATA-MSU (Wilding 2013)	
METODYKA	
<p>Badanie randomizowane, zaślepienie (pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania⁴³; podwójnie zaślepienie – od 3. tyg. badania), wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3.</p>	
<p>Opis metody randomizacji: tak; po dwutygodniowym etapie <i>run-in</i>; randomizacja blokowa, chorych przydzielano w stosunku 1:1:1 do grupy KAN (100 mg)+MET+SU, KAN (300 mg)+MET+SU lub PLC+MET+SU; Stratyfikacja przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej / interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej. Przed badaniem sponsor przygotował wygenerowany komputerowo harmonogram randomizacji. Randomizację zrównoważono przy użyciu permutowanych bloków (po 6 chorych w każdym) z następującymi kryteriami stratyfikacji: uczestnictwo w okresie dostosowywania dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz udział w teście FS-MMTT;</p>	
<p>Zaślepienie: tak; pierwsze 2 tygodnie badanie pojedynczo zaślepienie (etap <i>run-in</i>), od 3. do 52. tygodnia badanie podwójnie zaślepienie;</p>	
<p>Opis metody zaślepienia: wszyscy chorzy otrzymywali kapsułkę z PLC w etapie <i>run-in</i>, identyczną z tą, którą otrzymywali w etapie po randomizacji. Po randomizacji wszystkie wartości HbA_{1c} i FPG zostały zaślepienie w stosunku do ośrodków badawczych, chyba że wartości te spełniały wcześniej określone kryteria ratunkowe glikemii lub były oznaczane po rozpoczęciu leczenia ratującego. Po zakończeniu podstawowego okresu badania baza danych została zablokowana, a badanie zostało ujawnione przez sponsora w celu złożenia wniosku refundacyjnego. Chorzy, badacze i lokalny personel zatrudniony przez sponsora pozostawali zaślepieni przez cały okres etapu przedłużonego badania;</p>	
<p>Opis utraty chorych z badania:</p>	
<p><u>Główny etap badania (do 26. tyg.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ z grupy KAN (100 mg)+MET+SU utracono łącznie 28 (17,8%) ze 157 chorych, w tym 9 (5,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (5,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,6%) chorym z powodu parametrów eGRF lub kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania, z powodu braku przestrzegania zaleceń terapeutycznych, z powodu naruszenia protokołu oraz z powodu niezdolności do podjęcia terapii ratunkowej, a także 7 (4,5%) chorych z innych powodów; ⊕ z grupy KAN (300 mg)+MET+SU utracono łącznie 27 (17,3%) ze 156 chorych, w tym 8 (5,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (4,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (1,9%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 1 (0,6%) chorego z powodu parametrów eGRF lub kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania oraz 4 (2,6%) chorych z innych powodów; ⊕ z grupy PLC+MET+SU utracono łącznie 33 (21,2%) ze 156 chorych, w tym po 6 (3,8%) chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (3,2%) 	

⁴³ 2 tyg. przed etapem głównym badania liczoną od tyg. 0.

CANTATA-MSU (Wilding 2013)

chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (2,6%) chorych z powodu niezdolności do podjęcia terapii ratunkowej, 2 (1,3%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, po 1 (0,6%) chorym z powodu braku przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz z powodu decyzji badacza, a także 8 (5,1%) chorych z innych powodów;

Etap przedłużony badania (od 26. do 52. tyg.)

- * z grupy KAN (100 mg)+MET+SU utracono łącznie 18 (14,2%) ze 127 chorych, w tym 5 (3,9%) chorych z powodu niezdolności do podjęcia terapii ratunkowej, 3 (2,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (1,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,8%) chorym z powodu parametrów eGRF lub kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania, z powodu naruszenia protokołu oraz z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, a także 5 (3,9%) chorych z innych powodów;
- * z grupy KAN (300 mg)+MET+SU utracono łącznie 17 (13,3%) ze 128 chorych, w tym 4 (3,1%) chorych z powodu niezdolności do podjęcia terapii ratunkowej, 3 (2,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 2 (1,6%) chorych z powodu parametrów eGRF lub kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania oraz z powodu utraty z okresu obserwacji, po 1 (0,8%) chorym z powodu decyzji badacza i z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, a także 4 (3,1%) chorych z innych powodów;
- * z grupy PLC+MET+SU utracono łącznie 29 (24,4%) ze 119 chorych, w tym 14 (11,8%) chorych z powodu niezdolności do podjęcia terapii ratunkowej, 4 (3,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (1,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu decyzji badacza, po 1 (0,8%) chorym z powodu parametrów eGRF lub kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania oraz z powodu utraty z okresu obserwacji, a także 5 (4,2%) chorych z innych powodów;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, populacja mITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku; populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa odpowiadała chorym z populacji mITT;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC;

Liczba ośrodków: 85 ośrodków w 11 krajach;

Okres obserwacji: 52 tygodnie (etap *run-in*: 2 tyg.; etap główny: 26 tyg.; etap przedłużony: 26 tyg.);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$ dla wyników dla 26 tyg.; statystyka opisowa – wyniki dla 52 tyg.;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek ≥ 18 . r.ż.;
- * chorzy na cukrzycę typu 2;
- * niewystarczająca kontrola glikemii ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$ do $\leq 10,5\%$) przy maksymalnych lub prawie maksymalnych skutecznych dawkach metforminy i pochodnych sulfonilomocznika*.

Kryteria wykluczenia:

- * stwierdzona w wywiadzie historia cukrzycowej kwasicy ketonowej lub cukrzyca typu 1 lub ≥ 1 epizod hipoglikemii o ciężkim nasileniu w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe;
- * powtarzające się wyniki FPG $\geq 15,0$ mmol/l w fazie wstępnej poprzedzającej randomizację ;
- * eGRF < 55 ml/min/1,73 m² (lub < 60 ml/min/1,73 m² w przypadku chorych stosujących inne dawki MET, zgodnie z lokalną ulotką);
- * stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 124 μ mol/l (mężczyźni) i ≥ 115 μ mol/l (kobiety);
- * niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg);
- * przyjmowanie jakiegokolwiek leku przeciwhiperglikemicznego innego niż MET+SU w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym.

Dane demograficzne

Parametr	KAN (100 mg) +MET+SU	KAN (300 mg) +MET+SU	PLC+MET+SU
Liczba chorych, n	157	156	156

CANTATA-MSU (Wilding 2013)			
Mężczyźni, n (%)	76 (48,4)	69 (44,2)	76 (48,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	57,4 (10,5)	56,1 (8,9)	56,8 (8,3)
Rasa, n (%)	Biała	132 (84,1)	127 (81,4)
	Czarna lub Afroamerykanie	5 (3,2)	11 (7,1)
	Azjatycka	2 (1,3)	0 (0,0)
	Inna**	18 (11,5)	18 (11,5)
Stężenie HbA _{1c} , średnia (SD) [%]	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)
Stężenie FPG, średnia (SD) [mmol/l]	9,6 (2,3)	9,3 (2,1)	9,4 (2,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	93,8 (22,6)	93,5 (22,0)	91,2 (22,6)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	33,3 (6,3)	33,2 (6,3)	32,7 (6,8)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia (SD) [lata]	9,0 (5,7)	9,4 (6,4)	10,3 (6,7)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: KAN w dawce 100 mg lub 300 mg raz dziennie, rano, przed pierwszym posiłkiem dnia wraz ze stałymi dawkami MET i SU, chyba, że korekta była klinicznie wymagana.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC raz dziennie, rano, przed pierwszym posiłkiem dnia wraz ze stałymi dawkami MET i SU, chyba, że korekta była klinicznie wymagana.</p> <p>Leczenie wspomagające: w 26-tygodniowym głównym okresie badania, wprowadzano <u>ratunkową terapię insulina</u>, jeśli FPG wynosiło >15,0mmol/l po 1. dniu do 6. tygodnia; >13,3 mmol/l między 6. i 12. tygodniem i >11,1 mmol/l między 12. i 26. tygodniem oraz jeśli stężenie HbA_{1c} wynosiło >8,0% po 26. tygodniu badania.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych (26 i 52 tyg. badania); * docelowe stężenie HbA_{1c} (26 i 52 tyg. badania); * zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych (26 i 52 tyg. badania); * zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych (26 tyg. badania); * zmiana masy ciała względem wartości początkowych (26 i 52 tyg. badania); * zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych (26 i 52 tyg. badania); * zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych (26 i 52 tyg. badania); * epizody hipoglikemii (52 tyg. i 26.-52. tyg. badania); * stosowanie terapii ratunkowej lub przerwanie udziału w badaniu przed 52 tyg. (52 tyg. badania); * profil bezpieczeństwa (52 tyg. i 26.52. tyg. badania). <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji innym niż maksymalny lub spójnym z okresem obserwacji z badania <i>Russel-Jones 2009</i>, względem którego wykonano porównanie pośrednie; * punkty końcowe dotyczące parametrów farmakokinetycznych i oceny modelu homeostazy, gdyż nie spełniały one kryteriów włączenia. 			

*chorzy, którzy przyjmowali określone w protokole dawki MET (≥2000 mg/dobę lub ≥1500 mg/dobę, w przypadku nietolerancji wyższych dawek) i pochodnych sulfonylomocznika (w dawce równej połowie dawki maksymalnej lub wyższej; minimalna dzienna dawka pochodnych sulfonylomocznika: glipizyd: 20 mg, glipizyd o przedłużonym uwalnianiu: 10 mg, gliburyd/glibenklamid: 10 mg, glimepiryd: 4 mg, gliklazyd: 160 mg, gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu: 60 mg) i ze stężeniem HbA_{1c} ≥7,0% (53 mmol/mol) do ≤10,5% (91 mmol/mol) bezpośrednio byli włączani w 2-tygodniowy etap *run-in*. Chorzy, którzy nie przyjmowali maksymalnej dawki MET i/lub SU musieli rozpocząć ≥4 tyg. okres dostosowania

dawki a następnie 8 tyg. okres, w trakcie którego przyjmowali stabilną dawkę MET+SU. Po tym chorzy spełniający kryteria włączanie do badania i ze stężeniem stężenie HbA_{1c} ≥7,0% (53 mmol/mol) i ≤10,5% (91 mmol/mol) rozpoczynali 2-tygodniowy etap *run in*. Chorzy po ukończeniu 26-tyg. okresu leczenia mogli przez kolejne 26 tyg. uczestniczyć w przedłużeniu badania

**Indianie, rdzenni mieszkańcy Alaski, Hawajów lub innych wysp pacyficznych, chorzy mieszanego pochodzenia i inni lub niesklasyfikowani

7.5.4. Russel-Jones 2009

Russel-Jones 2009
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte/ podwójnie zaślepienie⁴⁴, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupami równoległymi (w raporcie przedstawiono wyniki jedynie dla 2 grup z badania tj. chorzy otrzymujących InsGLR+MET+SU oraz stosujących PLC+MET+SU)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; randomizacja (2 : 1 : 2) blokowa ze stratyfikacją za pomocą telefonicznego lub internetowego systemu randomizacji. Stratyfikacji dokonano na podstawie wcześniejszej terapii, której poddani byli chorzy (monoterapia OGLA lub terapia skojarzona – po 5 chorych na blok);</p> <p>Zaślepienie: podwójne zaślepienie dla LIR i PLC; dla InsGLAR brak zaślepienia, metformina i glimepryd również były podawane bez zaślepienia;</p> <p>Opis metody zaślepienia: zaślepienie utrzymywane było przez ten sam sposób podania, taką samą dawkę oraz utrzymanie identycznego reżimu terapeutycznego. Badacze, uczestnicy oraz monitorzy byli zaślepieni pod względem statusu terapii (LIR i PLC) przez cały czas trwania badania. Zaślepienie, 6-cyfrowe kody przypisane każdemu z uczestników zostały zabezpieczone elektronicznie i były dostępne dla badaczy, afiliowanych i międzynarodowych pracowników ds. bezpieczeństwa produktu lub innych odpowiednich stron, które mogły mieć potrzebę złamania kodu, np. dla celów bezpieczeństwa lub regulacyjnych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Z badania utracono 54 (9,4%) z 576 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ W grupie LIR 23 (10,0%) z 230 chorych, z czego: 11 (4,8%) chorych w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,9%) chorych z powodu braku efektów terapii, 1 (0,4%) chorego z powodu nieprzestrzegania protokołu, 9 (3,9%) chorych z innych powodów; ✳ W grupie PLC 18 (15,8%) ze 114 chorych, z czego: 1 (0,9%) chorego w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 13 (11,4%) chorych z powodu braku efektów terapii, 1 (0,9%) chorego z powodu nieprzestrzegania protokołu, 3 (2,6%) chorych z innych powodów; ✳ W grupie InsGLAR 13 (5,6%) z 232 chorych, z czego: 5 (2,2%) chorych w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,4%) z powodu braku efektów terapii, 5 (2,2%) chorych z powodu nieprzestrzegania protokołu, 2 (0,9%) chorych z innych powodów; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak; populacja ITT obejmowała wszystkich chorych, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę badanego leku po randomizacji;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Novo Nordisk A/S;</p> <p>Liczba ośrodków: 107 ośrodków w 17 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: maksymalnie 36 tygodni (badanie przesiewowe: 2 tyg.; etap <i>run-in</i>: 6 tyg. (3 tygodnie eskalacji dawki, 3 tygodnie podtrzymującego leczenia), etap główny: 26 tyg.; dodatkowy okres obserwacji: 1 tydzień);</p> <p>Analiza statystyczna: Dla pierwszorzędnego punktu końcowego LIR vs PLC: p <0,0001, dla LIR vs GLI: p=0,0015; Odsetek uczestników, którzy osiągnęli docelowe stężenia HbA_{1c} został porównany pomiędzy terapiami z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej z leczeniem jako efektem stałym i wyjściową HbA_{1c} jako współmienną. Epizody hipoglikemii analizowano przy użyciu uogólnionego modelu liniowego obejmującego leczenie i kraj jako efekty stałe. Dla danych dotyczących bezpieczeństwa zastosowano statystykę opisową.</p>

⁴⁴badanie otwarte: InsGLAR, badanie podwójnie zaślepienie dla LIR vs PLC

Russel-Jones 2009

Poziom istotności został ustalony na $p < 0,05$. W przypadku analizy pierwotnej (*non-inferiority / superiority*) poziom istotności wynosił 2,5% (test jednostronny) i 5% (test dwustronny);

Podejście do testowania hipotezy: Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiana stężenia HbA_{1c} w 26 tygodniu badania, względem wartości początkowych) dla LIR vs InsGLAR: hipoteza *non-inferiority* – jeśli różnica między grupami wynosiła do 0,4%; dla LIR vs PLC hipoteza *superiority* z granicą ustaloną na poziomie 0,5%. W celu potwierdzenia hipotezy *superiority* oraz *non-inferiority* LIR w porównaniu z komparatorami przeprowadzono testowanie hierarchiczne. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej HbA_{1c} po 26 tygodniach leczenia. Zastosowano sekwencyjną procedurę testowania w celu zapobiegania wystąpienia błędów typu 1. Po pierwsze należało potwierdzić hipotezę *superiority* LIR względem PLC, następnie *non-inferiority* LIR względem InsGLAR, a w przypadku potwierdzenia tej hipotezy, również testowano hipotezę *superiority* dla porównania LIR względem InsGLAR.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek od 18. do 80. r.ż.;
- * cukrzyca typu 2;
- * leczenie doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy (OGLA) przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym;
- * stężenie HbA_{1c} 7,5-10,0% przy monoterapii OGLA lub 7,0-10,0% przy terapii skojarzonej OGLA;
- * BMI ≤ 45 kg/m²;
- * terapia glimepyrydem (4 mg) i metforminą (2 g) przez co najmniej 3 tyg. oraz FPG 7,5-12,8 mmol/l po 6 tyg. okresu wprowadzającego.

Kryteria wykluczenia:

- * leczenie insuliną w okresie 3 miesięcy przed badaniem (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia współistniejącej choroby);
- * upośledzona funkcja wątroby lub nerek;
- * klinicznie znacząca choroba sercowo-naczyniowa;
- * postępująca retinopatia lub makulopatia;
- * nadciśnienie ($\geq 180/100$ mmHg);
- * choroba nowotworowa;
- * kobiety w ciąży;
- * nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii;
- * seropozytywność pod względem antygenu WZW (wirusowe zapalenie wątroby) typu B lub WZW typu C;
- * stosowanie jakichkolwiek leków mogących wpływać na stężenie glukozy, z wyjątkiem OGLAS.

Dane demograficzne

Parametr		LIR+MET+SU	PLC+MET+SU	InsGLAR+MET+SU
Liczba chorych, N		230	114	232
Mężczyźni, n (%)		57 (24,8)	49 (43,0)	60 (25,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		57,6 (9,5)	57,5 (9,6)	57,5 (10,5)
Czas trwania cukrzycy, średnia (SD) [lata]		9,2 (5,8)	9,4 (6,2)	9,7 (6,4)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Monoterapia	6 (2,6)	5 (4,4)	5 (2,2)
	Terapia skojarzona	94 (40,9)	95 (83,3)	95 (40,9)
FPG, średnia (SD) [mmol/l]		9,1 (2,1)	9,4 (2,0)	9,1 (2,0)
HbA _{1c} , średnia (SD) [%]		8,3 (0,9)	8,3 (0,9)	8,2 (0,9)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		30,4 (5,3)	31,3 (5,0)	30,3 (5,3)
Mas ciała, średnia (SD) [kg]		85,5 (19,4)	85,7 (16,7)	85,0 (17,9)

Russel-Jones 2009			
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	135 (15,0)	133 (14,0)	133 (14,7)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	80,8 (9,1)	80,4 (9,3)	80,5 (8,0)
INTERWENCJA			
<p>Etap run-in: Chorzy byli poddani standardowej terapii skojarzonej metforminą i glimepirydem z przymusową eskalacją dawki przez 3 tyg. Eskalacja dawki następowała maksymalnie o 2 g/dobę i 4 mg/dobę, odpowiednio dla metforminy i glimepirydu. Po tym czasie weszli w 3-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego. Chorzy, którzy już byli leczeni metforminą w dawce 2 g oraz pochodną sulfonilomocznika w docelowej dawce, mogli, według uznania badacza przejść bezpośrednio do etapu leczenia podtrzymującego.</p> <p>Interwencja badana: LIR podawany był w pierwszym tygodniu w dawce 0,6 mg, w drugim 1,2 mg, a począwszy od 3. przez kolejne 24 tygodnie w dawce 1,8 mg, raz dziennie, w dowolnej porze dnia. Lek podawany był, podskórnie w jamę brzuszną, udo lub górną część ramienia, za pomocą fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.</p> <p>Leczenie wspomagające: dodatkowo, chorzy przyjmowali stałe dawki glimepirydu w dawce 4 mg dziennie oraz metforminy w dawce 2 g dziennie. Możliwa była redukcja dawki glimepirydu do 2 mg dziennie, jeśli wymagały tego występujące zdarzenia niepożądane lub hipoglikemia.</p> <p>Interwencja kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ PLC podawane było w objętościach odpowiadających LIR. PLC podawane było, podskórnie w jamę brzuszną, udo lub górną część ramienia, za pomocą fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza; ✦ InsGLAR podawane raz dziennie, za pomocą wstrzykiwacza OptiSete. Wstrzykiwana dawka była indywidualnie dobierana dla każdego chorego. Początkowo dawka insuliny była liczbowo równa najwyższej wartości FPG, wyrażonej w mmol/l w ciągu 7 ostatnich dni. Przez pierwsze 8 tygodni, FPG było mierzone dwa razy w tygodniu. Po tym okresie, częstość monitorowania i zmiany dawki była ustalana przez lekarza, ale wymaganym minimum było dokonanie rewaluacji w 12. i 18. tygodniu. Wstrzyknięć można było dokonywać o dowolnej porze dnia, ale wybrana godzina, pozostawała taka sama do końca trwania badania. <p>Leczenie wspomagające: dodatkowo, chorzy przyjmowali stałe dawki glimepirydu w dawce 4 mg dziennie oraz metforminy w dawce 2 g dziennie. Możliwa była redukcja dawki glimepirydu do 2 mg dziennie, jeśli wymagały tego występujące zdarzenia niepożądane lub hipoglikemia.</p> <p>Średnie dawki: Średnia dawka InsGLAR po wizycie końcowej wynosiła 24 j.m./dobę. Średnie dzienne dawki glimepirydu wynosiły 3,4 mg w grupie LIR, 3,9 mg w grupie PLC i 3,6 mg w grupie InsGLAR.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: punkty końcowe umożliwiające wykonanie porównania pośredniego na podstawie wyników badania CANTATA-MSU i badania Russel-Jones 2009.</p> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: inne niż wskazane powyżej.</p>			

7.5.5. Program CANVAS

Program CANVAS (publikacja Neal 2017)
METODYKA
<p>W ramach programu przedstawiono zintegrowane dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych wielośrodkowych, międzynarodowych badań klinicznych (CANVAS i CANVAS-R⁴⁵)</p>

⁴⁵Badanie CANVAS zostało zainicjowane w grudniu 2009 roku jeszcze przed zatwierdzeniem kanagliflozyny przez FDA. Początkowym celem badania była ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. FDA zatwierdziła KAN w marcu 2013 r., gdy dla badania CANVAS dostępne były jedynie wstępne wyniki. Dzięki tymczasowym, niezasklepionym danym dotyczącym wyników sercowo-naczyniowych w dokumentach rejestracyjnych, nie podjęto planowej ekspansji wielkości próby, aby

Program CANVAS (publikacja Neal 2017)

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja została przeprowadzana centralnie, za pomocą interaktywnego, internetowego systemu odpowiedzi z wykorzystaniem wygenerowanego komputerowo planu randomizacji z losowo permutowanymi blokami, który został przygotowany przez sponsora badania;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: uczestnicy oraz cały personel byli nieświadomi przydziału do poszczególnych opcji terapeutycznych do czasu zakończenia badania. PLC podawane w badaniu odpowiadało KAN;

Opis utraty chorych z badania: tak:

Do badania CANVAS zrandomizowano łącznie 10 142 chorych. Z populacji tej utracono łącznie 408 (4,0%) chorych, w tym:

- * 224 (3,9%) z 5 795 chorych zrandomizowanych do grupy KAN: 104 (1,8%) chorych utracono z powodu przerwania obserwacji, 85 (1,5%) z powodu wycofania zgody a 35 (0,6%) z powodu decyzji ośrodka;
- * 184 (4,2%) z 4 347 chorych zrandomizowanych do grupy KAN: 102 (2,5%) chorych utracono z powodu przerwania obserwacji, 60 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu a 22 (0,5%) z powodu decyzji ośrodka;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, w badaniu przedstawiono wyniki dla populacji ITT tj. wszystkich chorych zrandomizowanych do badania (10 142 chorych);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research and Development;

Liczba ośrodków: 667 ośrodków badawczych w 30 krajach;

Okres obserwacji: średni okres obserwacji w programie CANVAS wynosił 188,2 tygodni;

Średni okres obserwacji dla badania CANVAS dla grupy badanej wynosił 298,6 tygodnia a dla grupy kontrolnej 290,4 tygodnia, z kolei dla badania CANVAS-R dla grupy badanej wynosił 108,2 tygodnia a dla grupy kontrolnej 107,7 tygodnia;

Analiza statystyczna:

W badaniu zaplanowano hierarchiczne stosowanie hipotez. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority* dla której przyjęto wartość graniczną 1,3 dla górnego przedziału ufności dla parametru HR. W przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* testowano hipotezę *superiority*, która mogła być potwierdzona, jeśli górna granica przedziału ufności wynosiła mniej niż 1,0. W badaniu testowano hipotezę *superiority* w następującej kolejności: zgon ogółem, zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej, progresja albuminurii (badanie CANVAS-R), złożony punkt końcowy – zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (badanie CANVAS-R), zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej (badanie CANVAS-R).

Podejście do testowania hipotezy: $p < 0,05$.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * mężczyźni lub kobiety z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 ze stężeniem HbA_{1c} od 7,0% do ≤10,5% podczas badania przesiewowego;
- * aktualnie brak terapii przeciwhiperglykemicznej lub terapia przeciwhiperglykemiczna w monoterapii bądź terapii skojarzonej z jakąkolwiek zatwierdzoną klasą leków: np. sulfonilomocznikiem, metforminą, agonistą aktywowanym proliferatorem peroksydomów gamma, inhibitorem alfa-glukozydazy, analogiem glukagonu-peptyd-1, inhibitorem dipeptydylopeptydazy-4, insulina;

umożliwić testowanie ochrony układu sercowo-naczyniowego. Zamiast tego badanie CANVAS-Renal (CANVAS-R) zostało zaprojektowane jako druga, podwójnie zaślepiona, randomizowana, kontrolowana placebo, podobna do CANVAS próba, która ma być analizowana wspólnie z badaniem CANVAS, aby spełnić regulacyjne wymogi bezpieczeństwa po wdrożeniu leku. Projekt CANVAS-R, który rozpoczął się w 2014 r., został również opracowany w celu oceny wpływu KAN na albuminurię. Zintegrowana analiza CANVAS i CANVAS-R jako Program CANVAS została podjęta w celu zmaksymalizowania mocy statystycznej w celu wykrycia prawdopodobnego wpływu kanagliflozyny na wyniki dotyczące układu krążenia, nerek i bezpieczeństwa, jak sugerują ostatnie dowody dotyczące inhibitorów SGLT-2

Program CANVAS (publikacja Neal 2017)

- * podwyższone ryzyko choroby sercowo-naczyniowej definiowane jako: a) wiek ≥ 30 r.ż. z udokumentowaną objawową miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, w tym udar; zawał mięśnia sercowego; przyjęcie do szpitala z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; pomostowanie aortalno-wieńcowe; przeszskórna interwencja wieńcowa (z lub bez stentowania); rewaskularyzacja wieńcowa (angioplastyka lub zabieg chirurgiczny); objawowa, udokumentowana hemodynamicznie znacząca choroba tętnicy szyjnej lub naczyń obwodowych; lub amputacja wtórna do choroby naczyniowej b) wiek ≥ 50 r.ż. z ≥ 2 czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej: czas trwania cukrzycy co najmniej 10 lat, ciśnienie skurczowe krwi wyższe niż 140 mmHg, w czasie gdy chory stosował jeden lub więcej środków przeciwnadciśnieniowych, palenie, udokumentowana mikroalbuminuria lub makroalbuminuria, lub poziom cholesterolu o dużej gęstości poniżej 1 mmol na litr (38,7 mg na decylitr);
- * szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ponad 30 ml na minutę na 1,73 m² powierzchni ciała;
- * przyjęcie $\geq 80\%$ przeznaczanej porcji pojedynczo zaślepionych kapsułek placebo podczas 2-tygodniowego okresu wstępnego w dniu 1;
- * Kobiety: po menopauzie tj. wiek >45 lat z brakiem miesiączki przez co najmniej 18 miesięcy, lub wiek >45 lat z brakiem miesiączki przez co najmniej 6 miesięcy i krócej niż 18 miesięcy, a stężenie hormonu folikulotropowego >40 j.m./ml lub chirurgicznie sterylne (poddane histerektonii lub obustronnemu usunięciu jajników, podwiązaniu jajowodów) lub w inny sposób niezdolne do zajścia w ciążę, lub heteroseksualnie aktywne i praktykujące wysoce skuteczne metody kontroli urodzeń, w tym doustne środki antykoncepcyjne na receptę, zastrzyki antykoncepcyjne, plastry antykoncepcyjne, wkładki wewnątrzmacicznej, metody podwójnej bariery (np. prezerwatywy, przepony lub nasadki szyjnej z pianką plemnikobójczą, kremem lub żelem) lub sterylizacja partnera męskiego, zgodna z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod kontroli urodzeń dla pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, przez cały okres ich udziału w badaniu, lub nieaktywne heteroseksualne. Uwaga: w przypadku osób, które nie są heteroseksualnie aktywne przy badaniu przesiewowym konieczna jest zgoda na zastosowanie wysoce skutecznej metody kontroli urodzeń, w momencie jeśli staną się heteroseksualnie aktywne podczas ich uczestnictwa w badaniu;
- * ujemny wynik testu ciążowego gonadotropiny kosmówkowej podczas badania przesiewowego i linii podstawowej (przed rozpoczęciem badań, dzień 1.) dla kobiet w wieku rozrodczym.

Kryteria wykluczenia:

- * cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzyca typu 1, przeszczepienie trzustki lub komórek beta lub cukrzyca wtórna do zapalenia trzustki lub pankreatektomii;
- * stężenie glukozy we krwi na czczo w miejscu >270 mg/dl (>15 mmol/l) w punkcie wyjściowym/dzień 1., w przypadku chorych przyjmujących sulfonilomocznik lub insulinę: glikemia na czczo <110 mg/dl (<6 mmol/l) w punkcie wyjściowym / dzień 1.;
- * przebyte jeden lub więcej epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Uwaga: epizod hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia definiowany jest jako zdarzenie wymagające pomocy innej osoby;
- * dziedziczne nieprawidłowe wchłanianie glukozy-galaktozy lub pierwotna glukozuria nerkowa;
- * ciągłe, niedostatecznie kontrolowane zaburzenie tarczycy. Uwaga: osoby leczone hormonami tarczycy muszą przyjmować stałą ich dawkę przynajmniej przez 6 tygodni przed dniem 1.;
- * choroby nerek wymagające leczenia immunosupresyjnego lub dializy lub przeszczepu nerki. Uwaga: mogą brać udział osoby z przebyłą w przeszłości chorobą nerek leczoną, bez następstw.
- * zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, procedura rewaskularyzacji lub udar naczyniowo-mózgowy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub planowana procedura rewaskularyzacji lub historia choroby serca w IV klasie według NYHA;
- * wyniki 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu wymagające pilnej diagnostyki, oceny lub interwencji (np. nowa istotna klinicznie arytmia lub zaburzone przewodzenie). CANVAS-R: znane wyniki badania elektrokardiograficznego w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, które wymagają pilnej oceny lub interwencji diagnostycznej (np. nowa klinicznie istotna arytmia lub zaburzenie przewodzenia).
- * wywiad dodatni na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C (o ile nie jest związany z udokumentowaną trwałą / prawidłową wartością aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej) lub inną klinicznie aktywną chorobą wątroby;
- * przebyta lub planowana operacja bariatryczna;
- * eGFR <30 ml/min./1,73 m² podczas badania przesiewowego (dostarczone przez laboratorium centralne). W przypadku osób przyjmujących metforminę: podczas badania przesiewowego stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,4$ mg/dl (124 μ mol/l) u mężczyzn lub $\geq 1,3$ mg/dl (115 μ mol/l) u kobiet; nie ma

Program CANVAS (publikacja Neal 2017)

- przeciwwskazań do stosowania metforminy (w tym eGFR) na podstawie oznaczenia kraju badanego obszaru. eGFR <30 ml/min./1,73 m² podczas wizyty przesiewowej;
- * aktywność aminotransferazy alaninowej >2,0 razy wyższe od górnej granicy normy lub bilirubiny całkowitej >1,5 razy górnej granicy normy przy badaniu przesiewowym, chyba że w opinii badacza i zgodnie z ustaleniami lekarza, medycznego sponsora, wyniki są zgodne z chorobą Gilberta;
 - * przebyty nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed badaniem (wyjątki: rak płaskonabłonkowy i rak podstawnokomórkowy skóry i rak szyjki macicy in situ lub nowotwór złośliwy, który zdaniem badacza, w połączeniu z monitorem medycznym sponsora, jest uważany za wyleczony z minimalnym ryzykiem nawrotu);
 - * w przeszłości dodatkowo przeciwciała ludzkiego wirusa upośledzenia odporności;
 - * istotne zaburzenie hematologiczne (np. objawowa anemia, proliferacyjne zaburzenie szpiku kostnego, trombocytopenia);
 - * oczekiwana długość życia wynosi mniej niż 1 rok lub jakkolwiek inny warunek, który zdaniem badacza sprawiłby, że uczestnictwo nie leżałoby w najlepszym interesie podmiotu lub mogłoby zapobiec, ograniczyć lub wprowadzić w błąd określone w protokole oceny bezpieczeństwa lub skuteczności;
 - * poważna operacja (tj. wymagająca znieczulenia ogólnego) w ciągu 3 miesięcy od wizyty kontrolnej lub jakakolwiek operacja zaplanowana podczas oczekiwanego udziału pacjenta w badaniu (z wyjątkiem drobnej operacji, tj. ambulatoryjnej operacji w znieczuleniu miejscowym);
 - * jakkolwiek warunek, który w opinii badacza mógłby naruszyć dobrostan podmiotu lub uniemożliwić mu spełnienie wymagań badawczych;
 - * wcześniejsze lub obecne uczestnictwo w innym badaniu dotyczącym kanagliflozyny (dotyczy badania CANVAS-R);
 - * obecne zastosowanie innego inhibitora SGLT-2, obecne lub wcześniejsze zastosowanie inhibitora SGLT-2;
 - * znane alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja kanagliflozyny lub jej substancji pomocniczych;
 - * obecne stosowanie leku kortykosteroidowego lub środka immunosupresyjnego lub w przyszłości wymagane leczenie kortykosteroidem (przez okres dłuższy niż 2 tygodnie) lub lekiem immunosupresyjnym. Uwaga: mogą brać udział osobnicy stosujący wziewne, donosowe, dostawowe lub miejscowe kortykosteroidy lub kortykosteroidy w dawkach terapeutycznych;
 - * otrzymanie aktywnego leku badawczego (w tym szczepionki) lub korzystanie z urządzeń medycznych w ciągu 3 miesięcy przed dniem 1 / linii podstawowej lub otrzymanie co najmniej jednej dawki kanagliflozyny w poprzednim badaniu;
 - * historia nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu 3 lat przed badaniem przesiewowym;
 - * ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży lub karmienia piersią podczas badania;
 - * pracownicy naukowców badaczy lub ośrodka badawczego, z bezpośrednim udziałem w proponowanym badaniu lub innych badaniach pod kierunkiem tego badacza lub ośrodka badawczego, a także członkowie rodziny pracowników lub badacza.

Dane demograficzne

Parametr	KAN	PLC
Liczba chorych (N)	5 795	4 347
Mężczyźni, n (%)	3 759 (64,9)	2 750 (63,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	63,2 (8,3)	63,4 (8,2)
Rasa, n (%)*	Biała	4 508 (77,8)
	Azjatycka	777 (13,4)
	Czarna	176 (3,0)
	Inna	334 (5,8)
Obecni palacze, n (%)	1 020 (17,6)	786 (18,1)
Nadciśnienie w wywiadzie, n (%)	5 188 (89,5)	3 937 (90,6)
Niewydolność serca w wywiadzie, n (%)	803 (13,9)	658 (15,1)
Czas trwania cukrzycy, średnia (SD) [lata]	13,5 (7,7)	13,7 (7,8)
Retinopatia	1 203 (20,8)	926 (21,3)

Program CANVAS (publikacja Neal 2017)			
Choroba mikronaczyniowa w wywiadzie, n (%)	Nefropatia	994 (17,2)	780 (17,9)
	Neuropatia	1 787 (30,8)	1 323 (30,4)
Miażdżycowa choroba naczyniowa w wywiadzie, n (%)**	Wieńcowa	3 234 (55,8)	2 487 (57,2)
	Mózgowo-naczyniowa	1 113 (19,2)	845 (19,4)
	Obwodowa	1 176 (20,3)	937 (21,6)
	Inna	4 127 (71,2)	3 197 (73,5)
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, n (%)***		3 756 (64,8)	2 900 (66,7)
Amputacja w wywiadzie, n (%)		136 (2,3)	102 (2,3)
Wskaźnik masy ciała, średnia (SD) [kg]^		31,9 (5,9)	32,0 (6,0)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	136,4 (15,8)	136,9 (15,8)
	Rozkurczowe	77,6 (9,6)	77,8(9,7)
Hemoglobina glikowana, średnia (SD) [%]		8,2 (0,9)	8,2 (0,9)
Cholesterol, średnia (SD) [mmol/litr]	Całkowity	4,4 (1,1)	4,4 (1,2)
	HDL	1,2 (0,3)	1,2(0,3)
	LDL	2,3 (0,9)	2,3(0,9)
	LDL/HDL	2,0 (0,9)	2,0(0,9)
Trójglicerydy, średnia (SD) [mmol / liter]		2,0 (1,3)	2,0(1,5)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]^^		76,7 (20,3)	76,2(20,8)
Albuminy^^^	Albumina/ kreatynina, mediana (IQR ⁴⁶)	12,4 (6,71;40,9)	12,1 (6,57;43,9)
	Normoalbuminuria, n/N (%)	4 012/5 740 (69,9)	2 995/4 293 (69,8)
	Mikroalbuminuria, n/N (%)	1 322/5 740 (23,0)	944/4 293 (22,0)
	Makroalbuminuria, n/N (%)	406/5 740 (7,1)	354/4 293 (8,2)
Leki przeciwhiperglykemiczne, n (%)	Insulina	2 890 (49,9)	2 205 (50,7)
	Sulfonilomocznik	2 528 (43,6)	1 833 (42,2)
	Metformina	4 447 (76,7)	3 378 (77,7)
	Agonista receptora GLP-1	222 (3,8)	185 (4,3)
	Inhibitor DPP-4	697 (12,0)	564 (13,0)
Środki kardioprotekcyjne, n (%)	Statyny	4 329 (74,7)	3 270 (75,2)
	Leki przeciwzakrzepowe	4 233 (73,0)	3 233 (74,4)
	Inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron	4 645 (80,2)	3 471 (79,8)
	Betablokery	3 039 (52,4)	2 382 (54,8)
	Moczopędne leki	2 536 (43,8)	1 954 (45,0)

⁴⁶ang. *interquartile range* – zakres ćwiartkowy

Program CANVAS (publikacja Neal 2017)

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Uczestnicy badania CANVAS otrzymali KAN w dawce 300 mg lub 100 mg, a uczestnicy badania CANVAS-R otrzymali KAN, początkowo w dawce 100 mg na dobę, z ewentualnym zwiększeniem do 300 mg, począwszy od tygodnia 13.

Łącznie 71,4% uczestników badania CANVAS-R w grupie KAN dostało zwiększoną do 300 mg dawkę leku.

Leczenie wspomagające:

Chorzy mogli otrzymać inne odpowiednie (stosowane wcześniej) terapie w celu regulowania stężenia cukru we krwi i ryzyka sercowo-naczyniowego (zgodnie z najlepszą praktyką danego ośrodka badawczego).

Interwencja kontrolna: PLC.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w raporcie:

- * ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji;
- * ciężkie zdarzenia niepożądane;
- * zdarzenia niepożądane.

Punkty końcowe nieuwzględnione w raporcie:

- * dotyczące oceny skuteczności, gdyż wyniki z badania CANVAS stanowiły uzupełnienie oceny bezpieczeństwa KAN w populacji weźszej niż docelowa;
- * dane z suplementu dotyczące analizy z wykluczeniem zdarzeń mających miejsce przed 20 listopada 2012 roku, gdyż prezentowano w analizie dane dla maksymalnego okresu obserwacji;
- * dane wyszczególnione w zależności od rodzaju amputacji (suplement figura S5 i S8), gdyż nie uwzględniano wyników w wąskich podgrupach chorych;
- * dane dotyczące złamań w podgrupach chorych (suplement figura S9), gdyż nie uwzględniano wyników w wąskich podgrupach chorych.

*rasa została ustalona na podstawie ankiet uczestników przez badaczy. Inna obejmuje: rdzennych mieszkańców Ameryki lub rdzennych mieszkańców Alaski, rdzennych mieszkańców Hawajów lub rdzennych mieszkańców innych wysp Pacyfiku, osoby wielorasowego pochodzenia, inne rasy i rasy nieznane

**niektórzy uczestnicy badania mieli więcej niż jeden typ choroby miażdżycowej

***arteriosklerotyczne choroby naczyniowe (wieńcowe, mózgowo-naczyniowe lub obwodowe)

^wskaźnik masy ciała to waga wyrażona w kilogramach podzielona przez kwadrat wysokości wyrażony w metrach

^^eGFR obliczono na podstawie danych dla 5 794 uczestników w grupie kanagliflozyny i 4 346 w grupie placebo

^^^stosunek albumin do kreatyniny mierzono w miligramach albuminy i gramach kreatyniny

7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

7.6.1. I etap

Tabela 110.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Baker 2014</i> [64]	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Berhan 2013</i> [65]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Bundhun 2017</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Clements 2015</i> [67]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Dandona 2017</i> [68]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Davidson 2017</i> [69]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Fan 2016</i> [70]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Fleming 2015</i> [71]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Guo 2018</i> [72]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Kaur 2015</i> [73]	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.
<i>Lamos 2013</i> [74]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Li 2017</i> [75]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Li 2018</i> [76]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.
<i>Lorenzi 2017</i> [77]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Mazidi 2017</i> [78]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Meng 2015</i> [79]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Messana 2017</i> [80]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Monami 2017</i> [82]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Monami 2017a</i> [81]	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Musso 2011</i> [83]	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.
<i>Qaseem 2017</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.
<i>Qiu 2016</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Santos 2017</i> [86]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.
<i>Saulsberry 2015</i> [87]	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla KAN stosowanej w odpowiednim schemacie terapeutycznym.
<i>Seidu 2018</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 u chorych z/bez schorzeń nerek.
<i>Shyangdan 2016</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Do metaanalizy włączono badania, w których jest interwencją stanowiła przede wszystkim monoterapia KAN.
<i>Storgaard 2016</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Tang 2016</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.
<i>Tang 2016a</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Tang 2017</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Tang 2017a</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.
<i>Taylor 2013</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Toderika 2014</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Traina 2018</i> [97]	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dot. analizowanej interwencji.
<i>Usman 2018</i> [98]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.
<i>Vasilakou 2013</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 / monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Xiong 2016</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Yang 2015</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.
<i>Zaccardi 2016</i> [102]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.
<i>Zhang 2014</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.
<i>Zhao 2018</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.

7.6.2. II etap

Tabela 111.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bailey 2014</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .
<i>Bailey 2014a</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań <i>CANTATA-D</i> i <i>CANTATA-D2</i> .
<i>Bailey 2015</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań <i>CANTATA-D</i> i <i>CANTATA-D2</i> .
<i>Blonde 2016</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań <i>CANTATA-SU</i> i <i>Bode 2013</i> .
<i>Blonde 2018</i> [109]	Niewłaściwy komparator	Badanie retrospektywne porównujące terapię skojarzoną KAN z biguanidem względem terapii skojarzonej dapagliflozyna z biguanidem (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z refundowanym komparatorem).
<i>Bode 2013</i> [112]	Niewłaściwa interwencja	Łączne wyniki dla terapii skojarzonej (różne schematy) oraz monoterapii KAN w populacji starszych chorych na cukrzycę typu 2.
<i>Bode 2015</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Etap przedłużony badania <i>Bode 2013</i> .
<i>Buysman 2015</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne jednoramienne.
<i>CANTATA-D</i> (<i>Lavalle-González 2013</i>) [123]	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+SITA/PLC (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).
<i>CANTATA-MP</i> (<i>Forst 2014</i>) [116]	Niewłaściwa interwencja	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET+pioglitazon względem terapii MET+pioglitazon+PLC.
<i>CANTATA-SU</i> (<i>Traina 2015</i>) [143]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowe wyniki do badania <i>CANTATA-SU</i> dot. wpływu zmiany wagi na zachowania chorych, brak danych początkowych dla KAN i GLIM, wyniki w podziale na grupy terapeutyczne są nieliczne i dot. punktów końcowych niespełniających kryteriów włączenia.
<i>CANVAS</i> (<i>Mahaffey 2018</i>) [125]	Niewłaściwa populacja	Analiza wyników z programu badawczego <i>CANVAS</i> w podgrupach chorych stosujących KAN jako prewencję pierwotną lub wtórną.
<i>CANVAS</i> (<i>Neal 2013</i>) [128]	Niewłaściwa metodyka	Charakterystyka programu badawczego <i>CANVAS</i> , brak opublikowanych wyników.
<i>CANVAS</i> (<i>Neal 2017a</i>) [126]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja opisująca założenia <i>a priori</i> do programu badawczego <i>CANVAS</i> .
<i>CANVAS</i> (<i>Rådholm 2018</i>) [135]	Niewłaściwa populacja	Analiza wyników z programu badawczego <i>CANVAS</i> w podgrupach chorych z lub bez schorzeń serca na początku badania.
<i>CANVAS-R</i> (<i>Neal 2017</i>) [127]	Niewłaściwa metodyka	Charakterystyka programu badawczego <i>CANVAS-R</i> , brak opublikowanych wyników.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>CVD-REAL (Kosiborod 2017) [122]</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie KAN z innymi inhibitorami SGLT-2 pod kątem ryzyka wystąpienia niewydolności serca i zgonu w ramach programu badawczego <i>CVD-REAL</i> .
<i>CVD-REAL (Nordic Birkeland 2017) [108]</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza wyników z programu badawczego <i>CVD-REAL</i> wyłącznie dla podgrupy chorych z krajów nordyckich.
<i>Davis 2013 [115]</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania <i>CANTATA-SU</i> .
<i>Davies 2017 [114]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .
<i>Fulcher 2016 [117]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .
<i>Garvey 2018 [118]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .
<i>Heerspink 2017 [119]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .
<i>Ji 2015 [120]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w populacji azjatyckiej.
<i>John 2016 [121]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań dot. KAN w odniesieniu do chorych żyjących w ciepłym klimacie.
<i>Leiter 2016 [124]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .
<i>Nicolle 2012 [129]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .
<i>Nyirjesy 2012 [130]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .
<i>Patel 2016 [131]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .
<i>Polidori 2014 [133]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań dot. KAN.
<i>Polidori 2016 [132]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym na podstawie opublikowanych badań analizowano stężenia HbA _{1c} i przewidywano skuteczność terapii.
<i>Qiu 2014 [134]</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+PLC (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).
<i>Rodbard 2016 [136]</i>	Niewłaściwa interwencja	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET+SITA względem terapii MET+SITA+PLC.
<i>Rosenstock 2012 [137]</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+SITA/PLC (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).
<i>Rosenstock 2016 [138]</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET (chorzy niestosujący wcześniej leczenia) względem monoterapii MET / KAN (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).
<i>Schernthaler 2016 [139]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań <i>CANTATA-SU</i> i <i>CANTATA-D2</i> .
<i>Sha 2014 [140]</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+PLC (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Stein 2014</i> [141]	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+PLC (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).
<i>Traina 2014</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowe wyniki do badania <i>CANTATA-D2</i> . Brak wyników w podziale na grupę badaną i kontrolną.
<i>Wysham 2018</i> [144]	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii KAN względem terapii z zastosowaniem inhibitorów DPP-IV (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).

7.6.3. III etap

Tabela 112.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Arturi 2017</i> [145]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy niedokrwienną przewlekłą niewydolnością serca (II / III klasa według NYHA) i / lub u których frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła $\leq 45\%$.
<i>Holman 1999</i> [146]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu akarbozę w skojarzeniu z MET+SU stosowało jedynie 16% wszystkich chorych.
<i>Lam 1998</i> [147]	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono dane dla chorych rasy azjatyckiej.
<i>Lin 2011</i> [148]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu nie otrzymywali terapii trójlekowej.
<i>Nogueira 2014</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Liczebność grup w badaniu znacznie różniła się od liczebności grup w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu (<20 chorych).
<i>Schwartz 2003</i> [150]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu stosowali insulinę w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub doustną terapię trójlekową w ramach której podawano rozyglitazon lub pioglitazon.
<i>Xu 2017</i> [151]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu stosowali akarbozę w skojarzeniu z metforminą i sitagliptiną.

7.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 113.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 114.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO)		Tak Nie		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	charakterystykę badań włączonych?				
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie		
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie		
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie		
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie		
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska			

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przeгляд systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeгляdu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeгляdu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 115.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 116.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)

Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) - bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) - wykazanie zależności efektu od dawki (+1) - wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 117.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 118.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 119.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

Tabela 120.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego							

7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 121.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ✦ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ✦ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ✦ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ✦ metodyki badań 	Tak, rozdział 3.4 i 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.11- 3.18
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3.4.3 i 3.5.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 7.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.3.3, 3.4.3, 3.5.3
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.11- 3.18
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.19

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	30
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	34
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III.....	42
Tabela 4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	47
Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy	55
Tabela 6. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.....	63
Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>CANATA-SU</i> , <i>CANTATA-MSU</i> , <i>CANTATA-D2</i> , <i>Russel Jones-2009</i> oraz programu badawczego <i>CANVAS</i>	65
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>CANTATA-SU</i> , <i>CANTATA-MSU</i> , <i>CANTATA-D2</i> , badania <i>Russel-Jones 2009</i> oraz programu badawczego <i>CANVAS</i> wg zaleceń Cochrane.....	78
Tabela 9. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>CANTATA-MSU</i> i <i>Russel-Jones 2009</i>	84
Tabela 10. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	90
Tabela 11. Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	95
Tabela 12. Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	96
Tabela 13. Częstość występowania docelowego stężenia HbA _{1c} – KAN (100 mg)	99
Tabela 14. Częstość występowania docelowego stężenia HbA _{1c} – KAN (300 mg)	99

Tabela 15. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	101
Tabela 16. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	101
Tabela 17. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	103
Tabela 18. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	104
Tabela 19. Zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych w podgrupie chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała – KAN (100 mg)	106
Tabela 20. Zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych w podgrupie chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała – KAN (300 mg)	107
Tabela 21. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	109
Tabela 22. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	110
Tabela 23. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	112
Tabela 24. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	114
Tabela 25. Częstość stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów – KAN (100 mg)	117
Tabela 26. Częstość stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów – KAN (300 mg)	117
Tabela 27. Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii – KAN (100 mg)	119
Tabela 28. Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii – KAN (300 mg)	120

Tabela 29. Częstość stosowania glikemicznej terapii ratunkowej (pioglitazonu) – KAN (100 mg)	122
Tabela 30. Częstość stosowania glikemicznej terapii ratunkowej (pioglitazonu) – KAN (300 mg)	122
Tabela 31. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych.....	125
Tabela 32. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c}	128
Tabela 33. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych	130
Tabela 34. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych.....	132
Tabela 35. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	134
Tabela 36. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych	136
Tabela 37. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych	138
Tabela 38. Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii.....	141
Tabela 39. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	143
Tabela 40. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	144
Tabela 41. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – KAN (100 mg).....	146
Tabela 42. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – KAN (300 mg).....	146
Tabela 43. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	148
Tabela 44. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	148
Tabela 45. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	150

Tabela 46. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	150
Tabela 47. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	152
Tabela 48. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	152
Tabela 49. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (100 mg).....	154
Tabela 50. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (300 mg).....	155
Tabela 51. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	157
Tabela 52. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	159
Tabela 53. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (100 mg).....	162
Tabela 54. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (300 mg).....	163
Tabela 55. Częstość zastosowania terapii ratunkowej lub przerwania udziału w badaniu przed 52. tyg. – KAN (100 mg)	165
Tabela 56. Częstość zastosowania terapii ratunkowej lub przerwania udziału w badaniu przed 52. tyg. – KAN (300 mg)	165
Tabela 57. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	167
Tabela 58. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	167
Tabela 59. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	169

Tabela 60. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	170
Tabela 61. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	172
Tabela 62. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	173
Tabela 63. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji).....	175
Tabela 64. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji).....	176
Tabela 65. Częstość występowania zgonów – KAN (100 mg)	179
Tabela 66. Częstość występowania zgonów – KAN (300 mg)	179
Tabela 67. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (100 mg)	181
Tabela 68. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (300 mg)	181
Tabela 69. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg)	183
Tabela 70. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg)	183
Tabela 71. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg).....	185
Tabela 72. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg).....	187

Tabela 73. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	192
Tabela 74. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	194
Tabela 75. Częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych – KAN (100 mg)	197
Tabela 76. Częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych – KAN (300 mg)	197
Tabela 77. Częstość występowania zgonów	199
Tabela 78. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem	201
Tabela 79. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	203
Tabela 80. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	205
Tabela 81. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych ..	207
Tabela 82. Częstość występowania zgonu – KAN (100 mg)	209
Tabela 83. Częstość występowania zgonu – KAN (300 mg)	209
Tabela 84. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – KAN (100 mg)	211
Tabela 85. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – KAN (300 mg)	211
Tabela 86. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (100 mg)	213
Tabela 87. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (300 mg)	213

Tabela 88. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg)	215
Tabela 89. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg)	215
Tabela 90. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg)	217
Tabela 91. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg)	219
Tabela 92. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	222
Tabela 93. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	223
Tabela 94. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	226
Tabela 95. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	227
Tabela 96. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	229
Tabela 97. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	230
Tabela 98. Ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji	233
Tabela 99. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	239
Tabela 100. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	241

Tabela 101. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych kanagliflozyną w 4 badaniach klinicznych porównujących KAN vs PLC.251	
Tabela 102. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych kanagliflozyną	258
Tabela 103. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®	263
Tabela 104. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®	264
Tabela 105 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla kanagliflozyny w populacji docelowej.....	282
Tabela 106. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	283
Tabela 107. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	284
Tabela 108. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	286
Tabela 109. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	287
Tabela 110. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap .	307
Tabela 111. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	309
Tabela 112. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap	311
Tabela 113. Kryteria Cook.....	312
Tabela 114. Skala AMSTAR 2.....	312
Tabela 115. Ocena jakości danych wg skali Jadad	314
Tabela 116. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	314

Tabela 117. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	315
Tabela 118. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹.....	316
Tabela 119. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dichotomicznych	318
Tabela 120. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	318
Tabela 121. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	319

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....32

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....39

Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III.....44

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych wersja 3.0*, Warszawa 2016
2. Ai M. i in., *Relationship between plasma insulin concentration and plasma remnant lipoprotein response to an oral fat load in patients with type 2 diabetes*, J Am Coll Cardiol. 2001 Nov 15; 38 (6): 1628-32
3. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana®*, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150408131591/anx_131591_pl.pdf (data dostępu 31.08.2018 r.)
4. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1; 126 (5): 376-80
5. ██████████ *Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 – analiza problemu decyzyjnego*, 2018 r.
6. European Medicines Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus*, 14 May 2012, 1-28
7. Gastaldelli A., Miyazaki Y., Pettiti M., *Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes.*, J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov; 87 (11): 5098-103
8. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328: 1490
9. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 31.08.2018 r.)
10. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
11. Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694

12. Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., *Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication adjusted number needed to treat analysis*, UROLOGY 2004, 64: 976–981
13. Katra B., *Badania biochemiczne wykorzystywane w diagnostyce i leczeniu cukrzycy*, <http://www.mp.pl/cukrzyca/leczenie/80136,badania-biochemiczne-wykorzystywane-w-diagnostyce-i-leczeniu-cukrzycy> (data dostępu 31.08.2018 r.)
14. Klasyfikacja ICD-10, <http://www.onkologia-online.pl/icd10/index> (data dostępu 31.08.2018 r.)
15. Lenters-Westra E., Schindhelm R.K., Bilo H.J.G i in., *Differences in interpretation of haemoglobin A1c values among diabetes care professionals*, NJM 2014, vol. 72, No 9, 462-66
16. Park M., Kim D., Park B. i in., *Impact of preoperative visceral fat proportion on type 2 diabetes in patients with low body mass index after gastrectomy*, August 2017, Volume 13, Issue 8, Pages 1361–1368
17. Pazdryga A., *Glikemia poposiłkowa*, Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 3, 175–179
18. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 31.08.2018 r.)
19. PTD, *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017*, 1-92
20. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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*
21. Shea B., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, BMJ 2017; 358
22. Stargardt T., Gonder-Frederick L., Krobot K. J., Alexander C. M., *Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes*, Health Qual Life Outcomes 2009, 7 (91): 1-8
23. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., *Dapagliflozin Reduces Fat Mass without Affecting Muscle Mass in Type 2 Diabetes.*, J Atheroscler Thromb. 2018 Jun 1; 25 (6): 467-476.

-
24. Vergès B., *Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL.*, Fundam Clin Pharmacol. 2009 Dec; 23 (6): 681-5
25. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009

Publikacje włączone do analizy (I etap):

26. CADTH, *Common Drug Review Clinical Review Report - Canagliflozin (Invokana)*, 2015, 1-68
27. Clar Ch., Gill J., Court R., Waugh N., *Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes*, BMJ Open 2012, 1-13
28. Davis C., Fleming J., Warrington L., *Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A novel approach to the management of type 2 diabetes mellitus*, Journal of the American Association of Nurse Practitioners (2014), 26, 356–363
29. Karagiannis T., Bekiari E., Tsapas A., *Canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: an evidence-based review of its place in therapy*, Core Evidence 2017: 12 1–10
30. Mearns E., Saulsberry W., White M. i in., *Systematic Review or Meta-analysis Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis*, Diabetic Medicine 2015, 1530-40
31. Molugulu N., Shu Yee L., Tze Ye Y., *Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2) in treatment of type 2 diabetes mellitus*, Diabetes Research and Clinical Practice 2017, 1-27
32. Nathan K., Ahmed-Sarwar N., Werner P., *SGLT-2 Inhibitors: A Novel Mechanism in Targeting Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus*, The Consultant Pharmacist May 2016 Vol. 31, No. 5, 251-260
33. Nigro S., Riche D., Pheng M., *Canagliflozin, a Novel SGLT2 Inhibitor for Treatment of Type 2 Diabetes*, Annals of Pharmacotherapy 47(10) 1301–1311
34. Parveen R., Agarwal N., Kaushal N., *Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus: systematic review of randomized controlled trials*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2015, 1-12
35. Plosker G., *Canagliflozin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*, Drugs (2014) 74: 807–824
36. Scheen A., Pharmacodynamics, *Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*, Drugs (2015) 75: 33–59
-

-
37. Scheen A., *SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment*, Expert Opinion on Drug Safety 2015, 1-27
 38. Schwartz S., Ahmed I., *Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: An Evidence-Based Practice Approach to Their Use in the Natural History of Type 2 Diabetes*, Current Medical Research and Opinion 2016, 1-43
 39. Singh A., Singh R., *Spotlight on Canagliflozin 300: Review of its efficacy and an indirect comparison to other SGLT-2 inhibitors and long-acting GLP-1 receptor agonists*, Expert Review of Clinical Pharmacology 2017, 1-40
 40. Whalen K., Miller S. Onge E., *The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes*, Clinical Therapeutics 2015, 1-17
 41. Yang X., Lai D., Zhong X. i in., *Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis*, Eur J Clin Pharmacol 2014, 1-10
 42. Zhong M., Yang L., Chen X., Shen X., *Therapeutic effect of canagliflozin on type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*, Int J Clin Exp Med 2016; 9 (5): 7807-7817

Publikacje włączone do analizy (II etap):

43. Cefalu W., Leiter L.A., Yoon K.H. i in., *Efficacy and safety of Canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial.*, Lancet. 2013 Sep 14; 382 (9896): 941-50
 44. European Medicines Agency, *Assessment report Canagliflozin*, 19 September 2013, 1-115
 45. Leiter L.A., Yoon K.H. Arias P. i in., *Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study.*, Diabetes Care. 2015 Mar; 38 (3): 355-64
 46. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. i in., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes.*, N Engl J Med. 2017 Aug 17; 377 (7): 644-657
 47. Schernthaner G. Gross J.L. Rosenstock J., *Erratum: Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial (Diabetes Care (2013) 36 (2508-2515))*, Diabetes care 2013, VL: 36 NO: 12 PG: 4172
 48. Schernthaner G., Gross J.L., Rosenstock J. i in., *Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial.*, Diabetes Care. 2013 Sep; 36 (9): 2508-15
-

49. Wilding J.P., Charpentier G., Hollander P. i in., *Efficacy and safety of Canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial.*, Int J Clin Pract. 2013 Dec;67 (12): 1267-82

Publikacje włączone do analizy (III etap):

50. Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O. i in., *Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial*, Diabetologia (2009) 52: 2046–2055

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

51. Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu 31.08.2018 r.)
52. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <http://www.adrreports.eu/pl/> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
53. Food and Drug Administration, *Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density*, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm> data dostępu: (31.08.2018 r.)
54. Food and Drug Administration, *Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections*, <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm475463.htm> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
55. Food and Drug Administration, *Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR)*, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
56. Food and Drug Administration, *Highlights on prescribing information. INVOKANA* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204042s026lbl.pdf (data dostępu: 31.08.2018 r.)
57. Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm558605.html> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
58. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes for the meeting on 29 August -1 September 2017*,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/10/WC500237180.pdf (data dostępu 31.08.2018 r.)

59. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 8-11 January 2018*, EMA/PRAC/71458/2018, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2018/03/WC500244940.pdf (data dostępu: 31.08.2018 r.)
60. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting on 6-9 February 2017*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/05/WC500226848.pdf (data dostępu: 31.08.2018 r.)
61. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 05-08 February 2018*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2018/04/WC500247108.pdf (data dostępu 31.08.2018 r.)
62. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 6-9 March 2017*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/05/WC500226900.pdf (data dostępu 31.08.2018 r.)
63. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia w sprawie produktów leczniczych zawierających kanagliflozynę* http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat_INVOKANA_VOKANAMET.pdf (data dostępu: 31.08.2018 r.)

Publikacje wykluczone z analizy (I etap):

64. Baker W., Smyth L., Riche D., *Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis.*, Journal of the American Society of Hypertension 8(4) (2014) 262–275
65. Berhan A. i Barker A., *Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials.*, BMC Endocrine Disorders 2013, 13: 58
66. Bundhun P., Janoo G., Huang F., *Adverse drug events observed in patients with type 2 diabetes mellitus treated with 100 mg versus 300 mg canagliflozin: a systematic review and*
-

-
- meta-analysis of published randomized controlled trials.*, BMC Pharmacology and Toxicology (2017) 18: 19
67. Clements J., Whitley H., D'Souza J. i in., *Sodium glucose co-transporter inhibitors for the management of diabetes mellitus: an opinion paper from the Endocrine and Metabolism Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy.*, Current Medical Research & Opinion 2015, 1–9
 68. Dandona P. i Chaudhuri A., *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: An overview for the primary care physician.*, Int J Clin Pract. 2017; 71
 69. Davidson J., Sloan L., *Fixed-Dose Combination of Canagliflozin and Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes: An Overview.*, Adv Ther (2017) 34: 41–59
 70. Fan G., Han R., Zhang Y., *Safety assessment of canagliflozin for type 2 diabetes mellitus.*, Int J Clin Exp Med 2016;9 (2): 2595-2612
 71. Fleming J., Fleming L., Davis C., *Fixed-dose combinations in type 2 diabetes – role of the canagliflozin metformin combination*, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2015: 8 287–294
 72. Guo M., Ding J., Li J., *SGLT2 inhibitors and stroke risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.*, 1-20
 73. Kaur K., Likar N., Dang A., Kaur G., *Efficacy and safety of canagliflozin among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.*, Indian J Endocrinol Metab. 2015 Nov-Dec; 19(6): 705–721
 74. Lamos E., Younk L., Davis S., *Canagliflozin, an inhibitor of sodium--glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus.*, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol 2013
 75. Li D., Wang T., Shen Su i in., *Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials*, 2017, 1-29
 76. Li D., Yang Y., Wang T. i in., *Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.*, Diabetes & Metabolism 2018, 1-5
 77. Lorenzi M., Ploug U., Langer J. i in., *Liraglutide Versus SGLT-2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis.*, Diabetes Ther (2017) 8: 85–99
 78. Mazidi M., Rezaie P., Gao H. i in., *Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients.*, J Am Heart Assoc. 2017, 1-24
-

-
79. Meng Q., Shen Y., Liu D., Jiang F., *Efficacy of canagliflozin combined with antidiabetic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized control trials.*, J Diabetes Investig 2016; 7: 359–365
 80. Messana J., Schwartz S., Townsend R., *An evidence-based practice-oriented review focusing on canagliflozin in the management of type 2 diabetes.*, Vascular Health and Risk Management 2017: 13 43–54
 81. Monami M., Dicembrini I., Mannucci E., *Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials.*, Acta Diabetol (2017) 54: 19–36
 82. Monami M., Nreu B., Zannoni S., *Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials.*, Diabetes research and clinical practice 130 (2017) 53 – 60
 83. Musso G., Gambino R., Cassader M., *A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials.*, Annals of Medicine 2011, 44:4, 375-393
 84. Qaseem A., Barry M., Humphrey L. i in., *Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians*, Ann Intern Med. 2017;166:279-290
 85. Qiu R., Balis D., Capuano G., *Canagliflozin: Efficacy and Safety in Combination with Metformin Alone or with Other Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes.*, Diabetes Ther (2016) 7:659–678
 86. Santos L., de Lima F., de Sousa-Rodrigues F. i in., *Use of SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus.*, Rev Assoc Med Bras 2017; 63 (7): 636-641
 87. Saulsberry W. J., Coleman C., Mearns E. i in., *Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes*, Int J Clin Pract, November 2015, 69, 11, 1221–1235
 88. Seidu S., Kunutsore S., Cos X. i in., *SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis.*, Primary Care Diabetes 2018, 1-19
 89. Shyangdan D., Uthman O., Waugh N., *SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis.*, BMJ Open 2016; 6: 1-21
-

-
90. Storgaard H., Gluud L., Bennett C. i in., *Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*, PLoS ONE 11 (11): 1-23
 91. Tang H., D.D Li, J.J. Zhang i in., *Lack of Evidence for a Harmful Effect of Sodium–Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Fracture Risk among Type 2 Diabetes Patients: A Network and Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.*, 2016, 1-25
 92. Tang H., Dai Q., Shi W. i in., *SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*, Diabetologia 2017, 1-11
 93. Tang H., Fang Z., Wang T. i in., *Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.*, J Cardiol 2016; 118: 1774-1780
 94. Tang H., Li D., Zhang J., *Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and risk of adverse renal outcomes among patients with type 2 diabetes: A network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials.*, Diabetes Obes Metab. 2017; 19: 1106–1115
 95. Taylor S. i Harris K., *The Clinical Efficacy and Safety of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus.*, Review of therapeutics 2013, 1-16
 96. Toderika Y. i Ferguson N., *Canagliflozin A New Class of Antidiabetic Agent Targeting the Sodium–Glucose Cotransporter.*, Cardiology in Review 2014; 22: 97–104
 97. Traina S., Slee A., Van Sanden S., *An Indirect Comparison of Changes in the Impact of Weight on Quality of Life Among Subjects with Type 2 Diabetes Treated with Antihyperglycemic Agents in Dual Therapy with Metformin*, Diabetes Ther (2018) 9:125–140
 98. Usman M., Siddiqi T., Memon M. i in., *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis.*, European Journal of Preventive Cardiology 2018, Vol. 25 (5) 495–502
 99. Vasilakou D., Karagiannis T., Athanasiadou E. i in., *Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis.*, Ann Intern Med. 2013; 159: 262-274
 100. Xiong W., Xiao M., Zhang M. i in., *Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes A meta-analysis of randomized controlled trials.*, Medicine (2016) 95: 48 (e5473)
 101. Yang T., Lu M., Ma L. i in. *Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis.*, Eur J Clin Pharmacol (2015) 71: 1325–1332
-

-
102. Zaccardi F., Webb D., Htike Z., *Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis.*, Diabetes, Obesity and Metabolism 2016, 1-12
103. Zhang Q., Dou J., Lu J., *Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses.*, Diabetes Research and Clinical Practice 2014, 313-321
104. Zhao Y., Xu L., Tian D., *Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials.*, Diabetes Obes Metab. 2018; 20: 458–462

Publikacje wykluczone z analizy (II etap):

105. Bailey R.A., Damaraju C.V., Martin S.C. i in., *Attainment of diabetes-related quality measures with Canagliflozin versus sitagliptin.*, Am J Manag Care. 2014 Jan; 20 (1 Suppl): s16-24
106. Bailey R.A., Vijapurkar U., Meininger G. i in., *Diabetes-Related Composite Quality End Point Attainment: Canagliflozin Versus Sitagliptin Based on a Pooled Analysis of 2 Clinical Trials.*, Clin Ther. 2015 May 1; 37 (5): 1045-54
107. Bailey R.A., Vijapurkar U., Meininger G.E. i in., *Diabetes-related quality measure attainment: Canagliflozin versus sitagliptin based on a pooled analysis of 2 clinical trials.*, Am J Manag Care. 2014 Dec; 2013 Suppl: s296-305
108. Birkeland K.I., Jørgensen M.E., Carstensen B. i in., *Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis.*, Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep; 5 (9): 709-717
109. Blonde L., Patel C., Bookhart B. in., *A real-world analysis of glycemic control among patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin versus dapagliflozin.*, Curr Med Res Opin. 2018 Mar 29: 1-21
110. Blonde L., Stenlöf K., Fung A. i in., *Effects of Canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks.*, Postgrad Med. 2016 May; 128 (4): 371-80
111. Bode B., Stenlöf K., Harris S. in., *Long-term efficacy and safety of Canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes.*, Diabetes Obes Metab. 2015 Mar; 17 (3): 294-303
-

-
112. Bode B., Stenlöf K., Sullivan D. i in., *Efficacy and safety of Canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial.*, Hosp Pract (1995)., 2013 Apr; 41 (2): 72-84.
113. Buysman E.K., Chow W., Henk H.J. i in., *Characteristics and outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus treated with Canagliflozin: a real-world analysis.*, BMC Endocr Disord. 2015 Nov 2; 15: 67
114. Davies M.J., Merton K.W., Vijapurkar U. i in., *Canagliflozin improves risk factors of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome.*, Diabetes Metab Syndr Obes. 2017 Jan 27; 10: 47-55
115. Davis S.N., *Canagliflozin versus glimepiride treatment in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU trial)*, Expert Rev. Clin. Pharmacol. (2014) 7 (1), 21–23
116. Forst T., Guthrie R., Goldenberg R. i in., *Efficacy and safety of Canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone.*, Diabetes Obes Metab. 2014 May; 16 (5): 467-77
117. Fulcher G., Matthews D.R., Perkovic V. i in., *Efficacy and safety of Canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab. 2016 Jan; 18 (1): 82-91
118. Garvey W., Van Gaal L., Leiter L.A. i in., *Effects of Canagliflozin Versus Glimepiride on Adipokines and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes.*, Metabolism. 2018
119. Heerspink H.J., Desai M., Jardine M. i in., *Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects.*, J Am Soc Nephrol. 2017 Jan; 28 (1): 368-375
120. Ji L., Han P., Liu Y. i in., *Canagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin in combination with sulphonylurea.*, Diabetes Obes Metab. 2015 Jan; 17 (1): 23-31
121. John M., Cerdas S., Violante R. i in., *Efficacy and safety of Canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus living in hot climates.*, Int J Clin Pract. 2016 Sep; 70 (9): 775-85
122. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. i in., *Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors).*, Circulation. 2017 Jul 18; 136 (3): 249-259
-

-
123. Lavallo-González F.J., Januszewicz A., Davidson J. i in., *Efficacy and safety of Canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial.*, Diabetologia. 2013 Dec; 56(12): 2582-92
124. Leiter L.A., Langslet G., Vijapurkar U. i in., *Simultaneous Reduction in Both HbA1c and Body Weight with Canagliflozin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin.* Diabetes Ther. 2016 Jun; 7 (2): 269-78
125. Mahaffey K.W., Neal B., Perkovic V. i in., *Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study).*, Circulation. 2018 Jan 23; 137 (4): 323-334
126. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. i in., *Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials.*, Diabetes Obes Metab. 2017 Jul; 19 (7): 926-935
127. Neal B., Perkovic V., Matthews D.R. i in., *Rationale, design and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial.*, Diabetes Obes Metab. 2017 Mar; 19 (3): 387-393
128. Neal B., Perkovic V., Zeeuw D., *Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial*, American heart journal 2013, VL: 166 NO: 2 PG: 217-223
129. Nicolle L.E., Capuano G., Ways K. i in., *Effect of Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study.* Curr Med Res Opin. 2012 Jul; 28 (7): 1167-71
130. Nyirjesy P., Zhao Y., Ways K., Usiskin K., *Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor.*, Curr Med Res Opin. 2012 Jul; 28 (7): 1173-8
131. Patel C.A., Bailey R.A., Vijapurkar U. i in., *A post-hoc analysis of the comparative efficacy of Canagliflozin and glimepiride in the attainment of type 2 diabetes-related quality measures.*, BMC Health Serv Res. 2016 Aug 5; 16 (a): 356
132. Polidori D., Capuano G., Qiu R., *Apparent subadditivity of the efficacy of initial combination treatments for type 2 diabetes is largely explained by the impact of baseline HbA1c on efficacy.*, Diabetes Obes Metab. 2016 Apr; 18 (4): 348-54
-

-
133. Polidori D., Mari A., Ferrannini E., *Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes*. Diabetologia. 2014 May; 57 (5): 891-901
134. Qiu R., Capuano G., Meininger G., *Efficacy and safety of twice-daily treatment with Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, added on to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.*, J Clin Transl Endocrinol. 2014 May 5; 1 (2): 54-60
135. Rådholm K., Figtree G., Perkovic V. i in., *Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study).*, Circulation. 2018 Mar 11
136. Rodbard H.W., Seufert J., Aggarwal N. i in., *Efficacy and safety of titrated Canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin.*, Diabetes Obes Metab. 2016 Aug;18 (8): 812-9
137. Rosenstock J., Aggarwal N., Polidori D. i in., *Dose-ranging effects of Canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2012 Jun; 35 (6): 1232-8
138. Rosenstock J., Chuck L., González-Ortiz M. i in., *Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naïve Type 2 Diabetes.*, Diabetes Care. 2016 Mar; 39 (3): 353-62
139. Schernthaner G., Lavallo-González F.J., Davidson J.A. i in., *Canagliflozin provides greater attainment of both HbA1c and body weight reduction versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes.*, Postgrad Med. 2016 Nov; 128 (8): 725-730
140. Sha S., Polidori D., Heise T. i in., *Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor Canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus.*, Diabetes Obes Metab. 2014 Nov; 16 (11): 1087-95
141. Stein P., Berg J.K., Morrow L. i in., *Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial.*, Metabolism. 2014 Oct; 63 (10): 1296-303
142. Traina S., Guthrie R., Slee A., *The impact of weight loss on weight-related quality of life and health satisfaction: results from a trial comparing Canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes.*, Postgrad Med. 2014 May; 126 (3): 7-15
143. Traina S.B., Slee A., Woo S., *The Importance of Weight Change Experiences for Performance of Diabetes Self-Care: a Patient-Centered Approach to Evaluating Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes.*, Diabetes therapy 2015, VL: 6 NO: 4 PG: 611-625
-

144. Wysham C.H., Pilon D., Ingham M. i in., *Quality goal attainment and maintenance in patients with type II diabetes mellitus initiated on Canagliflozin or a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in an actual practice setting.*, Curr Med Res Opin. 2018 Mar 27: 1-9

Publikacje wykluczone z analizy (III etap):

145. Arturi F., Succurro E., Miceli S., *Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure*, Endocrine 2017, 1-10

146. Holman R., Cull C., Turner R., *A Randomized Double-Blind Trial of Acarbose in Type 2 Diabetes Shows Improved Glycemic Control Over 3 Years (U.K. Prospective Diabetes Study 44)*, Diabetes Care 1999, 22: 960–964

147. Lam K., Tiu S., Tsang M. i in., *Acarbose in NIDDM Patients With Poor Control on Conventional Oral Agents A 24-week placebo-controlled study*, Diabetes Care, Volume 21, Number 7, July 1998, 1154 - 58

148. Lin S., Wang J., Hsua S. i in., *The beneficial effect of α -glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data*, Journal of Diabetes and Its Complications 25 (2011) 332–338

149. Nogueira K., Furtado M., Fukui R. i in., *Left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor- a pilot study*, Diabetology & Metabolic Syndrome 2014, 6: 103

150. Schwartz S., Sievers R. Strange P. i in., *Insulin 70/30 Mix Plus Metformin Versus Triple Oral Therapy in the Treatment of Type 2 Diabetes After Failure of Two Oral Drugs Efficacy, safety, and cost analysis*, Diabetes Care 26: 2238–2243, 2003

151. Xu W., Mu Y., Zhao J. i in., *Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial*, Sci China Life Sci March (2017) Vol. 60 No. 3 : 225–238
