



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 25.02.2021 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.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa

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

W dniu 25.02.2021 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.1.2021.DG.9. Pierwotnie analiza została zakończona 14.10.2020 r. Zgodnie z prośbą przeprowadzono aktualizację analizy względem nowego *Obwieszczenia MZ* obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz uwzględniono dodatkowe wyniki z publikacji *Traina 2014*.

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; ⊗ Opis punktów końcowych; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Charakterystyka włączonych badań pierwotnych; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Charakterystyka włączonych badań pierwotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa. ⊗ Opis badań wykluczonych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko 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	11
Streszczenie	15
1. Cel analizy.....	28
2. Metodyka.....	28
3. Przegląd systematyczny	30
3.1. Źródła danych	30
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	31
3.1. Ocena jakości badań.....	31
3.2. I etap przeglądu – opracowania wtórne i badania pierwotne dla badanej interwencji	32
3.2.1. Strategia wyszukiwania	32
3.2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	34
3.2.3. Badania włączone	37
3.3. II etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora	46
3.3.1. Strategia wyszukiwania	46
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	48
3.3.3. Badania włączone	49
3.4. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	51
3.4.1. Punkty końcowe	67
3.5. Ocena jakości informacji	85

3.6. Ocena homogeniczności	93
3.6.1. Badanie <i>CANTATA-SU</i> i <i>Bataineh 2019</i>	93
3.6.2. Badanie <i>CANTATA-MSU</i> i <i>Russel-Jones 2009</i>	93
3.7. Ekstrakcja danych.....	98
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	98
3.9. Ocena skuteczności KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania <i>CANTATA-SU</i> i <i>Bataineh 2019</i>	104
3.9.1. Stężenie HbA_{1c}	104
3.9.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych	114
3.9.3. FBG	116
3.9.4. Masa ciała i BMI	116
3.9.5. Jednoczesna redukcja stężenia HbA _{1c} i masy ciała względem wartości początkowych.....	122
3.9.6. Zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych	124
3.9.7. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu	127
3.9.8. Parametry dotyczące stężenia lipidów	132
3.9.9. Stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów	138
3.9.10. Stosowanie leków przeciwdziałających nadciśnieniu.....	140
3.9.11. Zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej	142
3.10. Ocena skuteczności KAN +MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania <i>CANTATA-D2</i>	144
3.10.1. Stężenie HbA _{1c}	144

3.10.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych.....	150
3.10.3. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych	152
3.10.4. Masa ciała i BMI.....	154
3.10.5. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu	158
3.10.6. Parametry dotyczące stężenia lipidów.....	162
3.10.7. Złożone wskaźniki jakości związane z cukrzycą.....	167
3.10.8. Kwestionariusz IWQOL-Lite	169
3.10.9. Kwestionariusz CHES-Q	169
3.11. Ocena skuteczności KAN +MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU	170
3.11.1. Stężenie HbA _{1c}	171
3.11.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych.....	176
3.11.3. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych	178
3.11.4. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	180
3.11.5. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych.....	182
3.11.6. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych.....	185
3.11.7. Zastosowanie terapii ratunkowej lub przerwanie udziału w badaniu przed 52. tyg.	190
3.12. Ocena skuteczności KAN+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU na podstawie wyników porównania pośredniego	192
3.12.1. Stężenie HbA _{1c}	192

3.12.2. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	197
3.13. Ocena skuteczności KAN+MET i/lub +GLIK na podstawie wyników badania <i>SITA-CANA</i>	200
3.13.1. Stężenie HbA _{1c}	200
3.13.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych.....	202
3.13.3. Masa ciała, BMI i obwód w pasie	202
3.13.4. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu	203
3.13.5. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych	204
3.13.6. Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania nerek.....	205
3.13.7. Zmiana parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe.....	205
3.13.8. Zmiana indeksu stłuszczenia wątroby	206
3.14. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania <i>CANTATA-SU</i> i <i>Bataineh 2019</i>	207
3.14.1. Zgony	209
3.14.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	212
3.14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	214
3.14.4. Zdarzenia niepożądane.....	217
3.14.5. Epizody hipoglikemii.....	226
3.14.6. Parametry związane z funkcjonowaniem nerek.....	231
3.14.7. Ocena parametrów laboratoryjnych.....	232
3.15. Ocena bezpieczeństwa KAN +MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania <i>CANTATA-D2</i>	240

3.15.1. Zgony	240
3.15.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	242
3.15.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	244
3.15.4. Zdarzenia niepożądane.....	246
3.15.5. Epizody hipoglikemii.....	249
3.15.6. Ocena parametrów laboratoryjnych.....	251
3.16. Ocena bezpieczeństwa KAN +MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania <i>CANTATA-MSU</i>	253
3.16.1. Zgon.....	253
3.16.2. Ciężkie działania niepożądane	255
3.16.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	257
3.16.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	259
3.16.5. Zdarzenia niepożądane.....	261
3.16.6. Epizody hipoglikemii.....	267
3.16.7. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych...	270
3.17. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU na podstawie wyników porównania pośredniego.....	273
3.17.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	273
3.17.2. Zdarzenia niepożądane.....	276
3.17.3. Epizody hipoglikemii.....	279
3.18. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET i/lub +GLIK na podstawie wyników badania <i>SITA-CANA</i>	282

3.18.1. Zdarzenia niepożądane.....	282
3.18.2. Epizody hipoglikemii.....	282
3.19. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN	283
3.19.1. Ocena skuteczności	284
3.19.2. Ocena bezpieczeństwa	301
3.19.3. Ryzyko wystąpienia zgonu i niewydolności serca na podstawie badania <i>CVD-REAL</i>	335
3.20. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa KAN na podstawie wyników programu badawczego <i>CANVAS</i>	339
3.20.1. Ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji.....	339
3.20.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	347
3.20.3. Zdarzenia niepożądane.....	347
3.21. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	352
3.22. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	355
3.22.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	355
3.22.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	358
3.22.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2020</i>	361
3.22.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	375
3.22.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLWMIpB.....	388
3.22.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports..	389
3.22.7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	390

4. Ograniczenia.....	393
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	396
5.1. Ocena skuteczności	396
5.2. Ocena bezpieczeństwa	403
5.3. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN	407
5.4. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa KAN na podstawie wyników programu badawczego CANVAS	410
5.5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa ocena bezpieczeństwa	411
5.6. Wnioski	412
6. Dyskusja	413
7. Załączniki	424
7.1. Wpływ KAN na ryzyko wystąpienia niewydolności nerek na podstawie wyników badania <i>CREDENCE</i> (<i>Perkovic 2019</i>).....	424
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	430
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	432
7.3.1. Etap I	432
7.3.2. Etap II	434
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	438
7.5. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	439
7.6. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych (<i>AMSTAR 2</i>)	447
7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	450

7.7.1. CANTATA-SU.....	450
7.7.2. Bataineh 2019.....	455
7.7.3. CANTATA-D2	457
7.7.4. CANTATA-MSU.....	461
7.7.5. Russel-Jones 2009	464
7.7.6. Analiza przedstawiona w publikacji Davies 2017a i Wilding 2015.....	467
7.7.7. CVD-REAL.....	473
7.7.8. SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018).....	479
7.7.9. Program CANVAS.....	481
7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	486
7.8.1. Etap I	486
7.8.2. Etap II	514
7.9. Skale oceny jakości badań.....	517
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	524
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	525
8. Spis tabel	527
9. Spis rysunków	539
10. Bibliografia.....	540

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACE	ang. <i>angiotensin converting-enzyme inhibitors</i> - inhibitory konwertazy angiotensyny
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 podejrzewanych 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
ARB	ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> - antagoniści receptora angiotensynowego
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
BMD	ang. <i>bone mineral density</i> – gęstość mineralna kości
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BUN	ang. <i>blood urea nitrogen</i> – azot mocznikowy we krwi
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
CHES-Q	ang. <i>Current Health Satisfaction Questionnaire</i> – kwestionariusz który służy do oceny aktualnej satysfakcji ze stanu zdrowia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CKD-EPI	ang. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> – wzór powstałych w ramach współpracy w zakresie przewlekłej epidemiologii chorób nerek służący do wyznaczenia eGFR
CrCl	ang. <i>creatinine clearance</i> – klirens kreatyniny
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CVD	ang. <i>cardio-vascular disease</i> – choroba sercowo-naczyniowa
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

Skrót	Rozwinięcie
FBG	ang. <i>fasting blood glucose</i> – poziom glukozy we krwi na czczo
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLI	ang. <i>fatty liver index</i> – wskaźnik stłuszczenia wątroby
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
GGN	górna granica normy
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GLD	ang. <i>glucose lowering drugs</i> – leki obniżające stężenie glukozy
GLI	glimepiryd
GLIK	gliklazyd
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteina o wysokiej gęstości
HEDIS	ang. <i>Health Effectiveness Data and Information Set</i> – zbiór danych i informacji dotyczących efektywności zdrowotnej
HHF	ang. <i>hospitalization for heart failure</i> – hospitalizacja z powodu niewydolności serca
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	istotność 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
IWQOL	ang. <i>Impact of Weight on Quality of Life</i> – kwestionariusz służący do oceny wpływu masy ciała na jakość życia
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

Skrót	Rozwinięcie
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
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
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
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
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

Skrót	Rozwinięcie
RAA	ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system</i> – układ renina-angiotensyna-aldosteron
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
SF-36	ang. <i>Short Form (36) Health Survey</i> – kwestionariusz oceny jakości życia (wersja skrócona)
SGLT2	ang. <i>sodium/glucose cotransporter 2</i> – kotransporter sodowo-glukozowy 2
SGLT2i	inhibitor SGLT2
SITA	sitagliptyna
SMBG	ang. <i>self monitoring of blood glucose</i> – samodzielne monitorowanie poziomu glukozy we krwi
SU	pochodne sulfonylomocznika
TG	triglicerydy
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TZD	tiazolidynodiony
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

W ramach analizy klinicznej dla leku Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (DM2), 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.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, 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 w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

POPULACJA

Dorośli z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny:

- ⊗ dla terapii skojarzonej dwulekowej populacja docelowa obejmuje chorych bez względu na poziom HbA_{1c} (hemoglobina glikowana) oraz ryzyko naczyniowo-sercowe;
- ⊗ dla terapii skojarzonej trójlekowej populacja docelowa obejmuje chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego. Produkt leczniczy Invokana® będzie dołączany do terapii chorych, stosujących już leczenie hipoglikemizujące (wnioskowane wskazanie nie obejmuje zatem stosowania badanej interwencji w ramach monoterapii).

Obecnie lek Invokana® jest już finansowany w Polsce w leczeniu cukrzycy w ramach terapii trójlekowej w następującym wskazaniu: cukrzyca typu 2, u chorych przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowa - naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

Dlatego też wnioskowane wskazanie w przypadku terapii trójlekowej obejmuje chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zawężenie populacji docelowej ma na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wyselekcjonowanej grupy chorych, u których występuje największe zapotrzebowanie odnośnie refundacji nowej, skutecznej opcji terapeutycznej.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">INTERWENCJA</p>	<p>Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Invokana®.</p> <p>Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U chorych, którzy tolerują dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi ≥ 60 ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę.</p> <p>W ramach niniejszej analizy rozpatrywane jest zastosowanie kanagliflozyny w ramach terapii skojarzonej dwulekowej lub trójkowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny. Analiza aktualnej praktyki klinicznej wskazuje że najczęściej stosowanym schematem terapii u chorych na DM2 pozostaje terapia skojarzona z metforminą (MET) i pochodnymi sulfonilomocznika (SU). Zasadne zdaje się więc stwierdzenie, iż KAN stosowana będzie w ramach terapii dwulekowej z MET a w przypadku terapii trójkowej z MET + SU. Wnioskowana interwencja została zatem zawężona do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej skojarzeń.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">KOMPARATOR¹</p>	<p>Analiza zaleceń przedstawionych w najnowszych wytycznych klinicznych (w tym wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 roku) i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wskazuje że komparatorami dla kanagliflozyny stosowanej w zdefiniowanej populacji docelowej są:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4², agonistami receptora GLP-1³, innymi niż KAN inhibitorami SGLT2 lub agonistą PPAR-γ⁴; ⊗ dla terapii trójkowej 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 SGLT2 lub agonistów receptora PPAR-γ. <p>Wybór komparatorów jest zgodny z <i>Rozporządzeniem MZ</i> w sprawie minimalnych wymagań oraz z <i>Wytycznymi AOTMiT</i>.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}; • FPG (stężenie glukozy w osoczu na czczo); • masa ciała i parametry składu ciała; • parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów; • jakość życia chorych; • częstość występowania hipoglikemii; • stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej; • profil bezpieczeństwa. <p>Wskazane punkty końcowe odpowiadają polskim i zagranicznym wytycznym klinicznym w zakresie parametrów które powinny podlegać w ocenie w ramach realizacji celów leczenia cukrzycy typu II.</p> <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na kontrolę glikemii).</p>

¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

² dipeptydylopeptydaza 4

³ peptyd glukagonopodobny-1

⁴ receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów- γ

METODYKA	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) – w przypadku braku badań z grupą kontrolną; • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej; • Publikacje pełnotekstowe; • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
BADANIA	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 22 przeglądy systematyczne spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>). W większości przeglądów stwierdzono, że terapia skojarzona KAN prowadzi do redukcji stężenia HbA_{1c} oraz znaczącego spadku masy ciała i obniżenia ciśnienia krwi. 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 przeszukiwanie baz przeprowadzono najpóźniej w kwietniu 2020 roku, 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.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy włączono następujące badania randomizowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <i>CANTATA-SU</i> (publikacje <i>Cefalu 2013</i> i <i>Leiter 2015</i> wraz z suplementami), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo <u>terapii dwulekowej</u> KAN+MET względem GLI (glimepiryd)+MET. Do analizy włączono też publikację <i>Leiter 2016</i> i <i>Patel 2016</i> w których przedstawiano analizę <i>post-hoc</i> do danych z badania <i>CANTATA-SU</i>; ⊗ <i>Bataineh 2019</i> porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej KAN+MET względem GLI+MET; ⊗ <i>CANTATA-D2</i> (publikacja <i>Schernthaner 2013</i> wraz z suplementem i erratą) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo <u>terapii trójlekowej</u> KAN+MET+SU względem SITA (sitagliptyna)+MET+SU. Do analizy włączono też publikację <i>Bailey 2014</i> w której przedstawiano analizę <i>post-hoc</i> do danych z badania <i>CANTATA-D2</i> oraz publikację <i>Traina 2014</i> w której zamieszczono m.in. dodatkowe dane dotyczące oceny jakości życia w badaniu <i>CANTATA-D2</i>; ⊗ <i>CANTATA-MSU</i> (publikacja <i>Wilding 2013</i>), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo <u>terapii trójlekowej</u> KAN+MET+SU względem PLC (placebo) +MET+SU. <p>Dodatkowo, do analizy włączono publikację <i>EMA 2013</i>, stanowiącą źródło dodatkowych wyników do badań <i>CANTATA-D2</i> oraz <i>CANTATA-MSU</i>.</p> <p>Do analizy włączono 1 obserwacyjne, retrospektywne badanie jednoramienne <i>SITA-CANA</i> (publikacja <i>Garcia de Lucas 2018</i>).</p> <p>Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy dla terapii skojarzonej trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny obejmuje chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego⁵.</p> <p>W wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych nie zidentyfikowano dla terapii trójlekowej badań do których włączano jedynie chorych ze wskazanej populacji docelowej (lub wyników przedstawionych jedynie dla tej populacji). Dlatego też do analizy włączono badania w</p>

⁵ bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe rozumiane jako: 1) potwierdzona choroba sercowo - naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

których uczestniczyła szersza populacja chorych⁶.

Aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zdecydowano o przedstawieniu w ramach analizy dodatkowej danych z:

- ⊗ publikacji *Davies 2017a*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecności nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej;
- ⊗ publikacji *Wilding 2015*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od obecności poziomu HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania oraz czasu trwania cukrzycy typu 2.

W publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* przedstawiono łączną analizę danych z 4 randomizowanych badań klinicznych fazy III, kontrolowanych placebo (PLC)⁷. W badaniach tych oceniano KAN w dawce 100 mg i 300 mg. W publikacjach włączonych do badania *Davies 2017a* i *Wilding 2015* KAN stosowano w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem. Analizowano dane dla podwójnie zaślepionych etapów z włączonych badań klinicznych dla okresu obserwacji trwającego 26 tygodni.

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*).⁸

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 II 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 zaślepienie⁹ badanie kliniczne *Russel-Jones 2009*, którego celem była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LIR, InsGLAR i PLC, stosowanych w skojarzeniu z MET i

⁶ Należy jednak zauważyć iż we włączonym do analizy badaniu *CANTATA-D2* stężenie HbA_{1c} wynosiło w chwili rozpoczęcia badania poniżej 8,0% aż u 49% chorych w grupie badanej i u 46% chorych w grupie kontrolnej i z badania wykluczono chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie

⁷ Badania NCT01081834, NCT01106677, NCT01106625 i NCT01106690

⁸ Wymienione badania analizowano w ramach oceny dodatkowej. Publikacje te nie spełniają bowiem kryteriów włączenia do analizy gdyż np. w przypadku publikacji *Cavender 2018* wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich inhibitorów SGLT-2, natomiast publikacje *Davies 2017a* i *Wilding 2015* dotyczą łącznej analizy z 4 badań klinicznych z programu badawczego dla KAN. Zdecydowano jednak o uwzględnieniu w raporcie w ramach analizy dodatkowej wyników z tych 3 publikacji, gdyż w publikacjach tych analizowano skuteczność i/lub bezpieczeństwo KAN (lub inhibitorów SGLT-2) w podgrupach chorych, u których rozpoznano chorobę sercowo-naczyniową w wywiadzie lub bez tej choroby, chorych z 0-1 czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i chorych z ≥2 czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej czy w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od początkowej wartości HbA_{1c} (<8,0%, 8,0%–<9,0% i ≥9,0%).

⁹ badanie otwarte (brak zaślepienia) dla InsGLAR (insulina glargine), badanie podwójnie zaślepienie dla LIR (liiraglutyd) i PLC

pochodną sulfonilomocznika (glimepirydem). W raporcie przedstawiono z badania *Russel-Jones 2009* wyniki jedynie dla 2 grup tj. chorych otrzymujących terapię InsGLAR+MET+SU oraz chorych stosujących PLC+MET+SU.

Terapia dwulekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania CANTATA-SU i Bataineh 2019

Zmiana stężenia HbA_{1c} (hemoglobina glikowana) względem wartości początkowych w badaniu CANTATA-SU 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.

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie stężenie HbA_{1c} było niższe w grupie stosującej KAN+MET (7,68%) niż w grupie GLI+MET (7,76%). Różnica między grupami nie była jednak 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. Dobra kontrola glikemii definiowana jako stężenie HbA_{1c} wynoszące poniżej 8% w czasie 104 tygodni leczenia występowała częściej w grupie badanej (około 84% chorych) niż w grupie kontrolnej (około 76% chorych), a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść terapii KAN. 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). Wyniki analizy *post-hoc* przedstawione w publikacji *Patel 2016* wskazują, że dobra kontrola glikemii występowała w badaniu w obu rozpatrywanych okresach obserwacji istotnie statystycznie częściej w przypadku grupy badanej niż kontrolnej.

W badaniu CANTATA-SU w obu analizowanych grupach badanych, zmiana stężenia FPG (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) (wraz z 95% CI, przedział ufności), 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.

W badaniu CANTATA-SU zarówno w czasie 52 jak i 104 tygodni obserwacji częstość występowania BMI ≤30 kg/m² była istotnie statystycznie większa u chorych stosujących KAN (dotyczy obu ocenianych dawek KAN) niż w grupie GLI+MET. Co więcej wyniki analizy przedstawione w publikacji *Patel 2016* wskazują, że w przypadku obu dawek KAN zarówno po 52 tygodniach obserwacji jak i po 104 tygodniach obserwacji wykazano większy odsetek chorych otyłych lub z nadwagą u których odnotowano utratę masy ciała o ≥4,5 kg względem wartości początkowych.

W przypadku obu ocenianych dawek KAN zarówno po 52 jak i po 104 tygodniach obserwacji wykazano, że jednoczesna redukcja stężenia HbA_{1c} i masy ciała występowała zdecydowanie częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnice między grupami było istotne statystycznie na korzyść KAN. Niskie wartości parametru NNT wynoszące 2-3 wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie stężenie FBG było niższe w grupie stosującej KAN+MET niż w grupie GLI+MET. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Podkreślić należy także, iż częstość stosowania przez chorych glikemicznej terapii ratunkowej w badaniu CANTATA-SU 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 (stężenie glukozy poposiłkowej) po 2 godzinach, zmiana ciśnienia krwi,

zmiana stężenia cholesterolu LDL (lipoproteina o niskiej gęstości), cholesterolu HDL (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 pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zmiany HbA_{1c} potwierdzono hipotezę *non-inferiority* oraz *superiority*).

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. Według danych przedstawionych w publikacji *Bailey 2014* dobra kontrola glikemii tj. stężenie HbA_{1c} wynoszące poniżej 8,0% odnotowano w badaniu istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (85%) niż kontrolnej (66%). Niska wartość parametru NNT (tj. 6) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Należy zauważyć że słaba kontrola glikemii została odnotowana jedynie u 1,9% chorych stosujących KAN i aż u 8,5% chorych stosujących terapię SITA+MET+SU. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

W badaniu *CANTATA-D2* BMI (wskaźnik masy ciała) <30 kg/m² w czasie 52 tygodni okresu obserwacji odnotowano u 16,3% chorych stosujących KAN w ramach terapii trójlekowej i jedynie u 6,5% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Co więcej istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących KAN niż w grupie kontrolnej odnotowano w czasie 52 tygodni leczenia utratę masy ciała względem wartości początkowych >4,5 kg przy BMI ≥25 kg/m².

Docelowe wartości ciśnienia krwi tj. <140/90; <140/80 i <130/80 mmHg występowały w badaniu częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami dla wszystkich 3 wartości ciśnienia krwi była istotna statystycznie na korzyść KAN, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

W publikacji *Bailey 2014* analizowano częstość występowania w badaniu *CANTATA-D2* **złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą**. Należy zauważyć iż jednoczesne występowanie docelowych wartości hemoglobiny glikowanej, ciśnienia krwi i cholesterolu LDL dla każdego z rozpatrywanych w badaniu połączeń odnotowano częściej w grupie stosującej KAN niż w grupie kontrolnej. Co więcej w przypadku 3 analizowanych kombinacji wskaźników (w tym dla HbA_{1c} <7%, ciśnienie krwi <130/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl) różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAN.

Po 52 tygodniach leczenia w badaniu *CANTATA-D2* częstość występowania poprawy wyniku dotyczącego jakości życia zależnej od masy ciała oraz satysfakcji związanej ze stanem zdrowia fizycznego i emocjonalnego była większa w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnice między grupami były nieistotne statystycznie.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednie KAN+MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania *CANTATA-MSU*¹⁰

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 w 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 w 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.

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}. 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.

Ocena skuteczności KAN+MET i/lub +GLIK na podstawie wyników badania SITA-CANA

Główną badaną zmienną w badaniu SITA-CANA był odsetek chorych, którzy osiągnęli **dobrą kontrolę glikemii (HbA_{1c} <7%)** pod koniec badania. W badaniu częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7% po 26 tyg. leczenia wynosiła 42,0%. Po 26 tygodniach obserwacji w populacji ogółem nastąpiła istotna zmiana (obniżenie) stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych z 8,0% do 7,1%.

W badaniu SITA-CANA nastąpiła istotna redukcja stężenia **FPG, masy ciała, BMI i obwodu w pasie** oraz **stężenia trójglicerydów i stosunku cholesterolu LDL/HDL** po 26 tyg. leczenia KAN względem wartości początkowych. Odnotowano także istotną redukcję skurczowego ciśnienia krwi, rozkurczowego ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych. W badaniu SITA-CANA po 26 tyg. terapii KAN nastąpiła redukcja względem wartości początkowych **parametrów dotyczących funkcjonowania nerek** takich jak kreatynina w surowicy, kwas moczowy, czy stosunek albuminy do kreatyniny w moczu oraz nastąpiła istotna redukcja indeksu stłuszczenia wątroby.

Terapia dwulekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania CANTATA-SU i Bataineh 2019

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 możliwie / 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.-52. tyg i 0.-104. tyg.). Jednakże, jak wskazują autorzy publikacji, zdarzenia te były jednak nieliczne i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. Istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej KAN niż kontrolnej odnotowano też częstomocz. Istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną nie wykazano w przypadku zaburzeń serca czy zdarzeń niepożądanych związanych ze złamaniami.

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.

¹⁰Porównanie KAN+MET+SU względem PLC+MET+SU zostało przedstawione dodatkowo, na podstawie porównania bezpośredniego. W związku z tym, że badanie CANTATA-MSU umożliwiła przeprowadzenie porównania pośredniego, przedstawiono je jako pierwsze, pomimo tego, iż PLC nie jest komparatorem w niniejszej analizie

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie stężenie BUN i kwasu moczowego było istotnie statystycznie niższe w grupie stosującej KAN+MET niż w grupie GLI+MET. Średni stężenie wskaźnik eGFR był wyższy w grupie stosującej KAN+MET niż w grupie GLI+MET, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednie 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.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednie 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.

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).

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 tych zdarzeń.

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 częstości występowania epizodów hipoglikemii o niewielkim nasileniu oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

Ocena bezpieczeństwa KAN+MET i/lub +GLIK na podstawie wyników badania SITA-CANA

W czasie 26 tygodni leczenia, u chorych stosujących KAN+MET i/lub +GLIK odnotowano zdarzenia w kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych tj. zakażenie dróg moczowych u 5 chorych i zakażenie grzybicze narządów płciowych u 9 chorych. Nie odnotowano epizodów hipoglikemii zarówno o ciężkim jak i umiarkowanym stopniu nasilenia.

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.

Aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zdecydowano o przedstawieniu w ramach analizy dodatkowej danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, poziomu HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania, liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oraz czasu trwania cukrzycy typu 2 na podstawie publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015*, w których przedstawiono analizy *post-hoc*, w ramach których łącznie oceniano dane z 4 randomizowanych badań klinicznych dla KAN, fazy III, kontrolowanych PLC. W badaniach tych oceniano KAN w dawce 100 mg i 300 mg, w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem. Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*).

Dane przedstawione w raporcie wskazują iż średnia **zmiana stężenia HbA_{1c}, masy ciała i skurczowego ciśnienia** krwi względem wartości początkowych po 26 tygodniach leczenia dla obu rozpatrywanych dawek KAN była większa niż w grupie kontrolnej. Różnice istotne statystycznie (na korzyść grupy stosującej KAN) wykazano we wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych, w tym chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie, chorych u których zidentyfikowano ≤1 czynnik choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło <8% czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥10 lat.

Co więcej w przypadku chorych stosujących KAN po 26 tygodniach leczenia częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} tj. <7,0% była większa niż w grupie kontrolnej. We wszystkich analizowanych podgrupach chorych wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy badanej, w tym np. w przypadku chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło <8% czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥10 lat.

W zakresie oceny bezpieczeństwa w większości rozpatrywanych podgrup chorych, w tym chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych u których zidentyfikowano ≥2 czynniki choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło <8% czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥10 lat, w czasie 26 tygodniach leczenia KAN nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania **zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych ogółem.**

Dane dotyczące ryzyka wystąpienia **zgonu i niewydolności serca** u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT2 (w tym KAN) lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) z badania CVD-REAL wskazują iż stosowanie inhibitorów SGLT2 w porównaniu do GLD jest związane z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia zgonu w obu rozpatrywanych podgrupach chorych tj. chorych z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie (w obu podgrupach chorych liczba odnotowanych zgonów była prawie dwukrotnie mniejsza w przypadku zastosowania inhibitorów SGLT2). Wykazano także iż stosowanie inhibitorów SGLT2 zarówno u chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie jak i chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie jest związane ze znamienne statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca niż w przypadku zastosowania GLD.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

Według danych przedstawionych w dokumencie EMA 2013 stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Invokana® jest pozytywny.

W dokumencie tym podkreślono, że KAN skutecznie obniża HbA_{1c}, gdy jest podawany sama lub w połączeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym z insuliną, z efektem podobnym lub nawet lepszym niż glimepiryd i sitagliptyna. Wydaje się, że działanie KAN utrzymuje się w czasie. Zmniejszenie masy ciała stanowi dodatkową korzyść u zwykle otyłych chorych z DM2. Większość utraty wagi wydaje się być spowodowana utratą masy tłuszczowej, w tym trzewnej, i utrzymuje się z upływem czasu. KAN jest skuteczniejsza w zmniejszaniu masy ciała w porównaniu z glimepirydem i sitagliptyną. Wydaje się, że KAN zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę poprzez zmniejszenie obciążenia glukozą. Jest to uważane za korzystne, ponieważ indukowany insuliną przyrost masy ciała jest złagodzony. Podkreślono także że obserwowane obniżenie ciśnienia krwi jest korzystne u chorych na DM2 u których często występuje nadciśnienie tętnicze, ponieważ może ono, wraz z utratą masy ciała, przyczynić się do zmniejszenia ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Niska skłonność KAN do wywoływania hipoglikemii jest uważana za korzystny efekt, który może być szczególnie istotne u chorych ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii. Zdarzenia niepożądane są w większości przypadków konsekwencją działania farmakologicznego KAN i ogólnie można je kontrolować w całej populacji chorych. Najważniejszym zagrożeniem związanym ze stosowaniem KAN jest odwodnienie i jego potencjalne następstwa u wrażliwych chorych. Ponieważ zwykle nie oczekuje się odwodnienia od środka obniżającego stężenie glukozy, zostało to odpowiednio oznakowane.

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W komunikatach opublikowanych na stronie FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) i EMA (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 SGLT2 (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.

Częstość występowania cukrzycy na całym świecie gwałtownie rośnie. Staje się ona jedną z głównych przyczyn przedwczesnego zgonu chorych na całym świecie. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Powikłania w cukrzycy (szczególnie powikłania późne) są przyczyną przedwczesnego inwalidztwa i zwiększonej umieralności. **W konsekwencji cukrzycy co 30 sekund na świecie jest przeprowadzana amputacja kończyny dolnej lub jej części. Retinopatia cukrzycowa dotyka ponad jednej trzeciej osób z cukrzycą i jest główną przyczyną utraty wzroku wśród dorosłych w wieku produkcyjnym.** Cukrzyca wiąże się także z wysokim ciśnieniem krwi oraz wysokim poziomem cholesterolu, co prowadzi do wzrostu ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych.

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.**

Przedmiotem niniejszej analizy jest kanagliflozyna, która jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2. Zaletą leków z tej grupy jest również korzystny wpływ utraty glukozy z moczem na bilans energetyczny u otyłych chorych z cukrzycą typu 2. Oznacza to, że leki te mogą ułatwić zmniejszenie nadmiernej masy ciała. Terapia flozynami może zmniejszyć koszty leczenia powikłań cukrzycy. Co więcej terapia flozynami może wydłużyć czas do przejścia chorych na insulinoterapię.

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.

Co więcej, wyniki dodatkowych analiz przedstawionych w niniejszym raporcie wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii KAN **także u chorych z początkowym stężeniem HbA_{1c} <8,0%, chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie, czy chorych z ≤1 czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej.**

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.**

Refundacja leku Invokana® w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię (z wyłączeniem insuliny) w leczeniu chorych z populacji docelowej, mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia, **a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań w tej grupie chorych. Terapia ta także może wydłużyć czas do przejścia chorych na insulinoterapię.**

Objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana® we wnioskowanej populacji docelowej wpisuje się w Strategię prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce na lata 2015-2025. Jednym z priorytetów wskazanych w Strategii jest poszerzenie dostępu do opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy pozwalających na utrzymanie optymalnych parametrów cukrzycy, efektywność w zakresie prewencji powikłań i zapobieganie groźnym epizodom hipoglikemii.

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*) [Rozporządzenie MZ] celem analizy klinicznej dla produktu leczniczego Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (DM2), 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 [AOTMiT 2016]*, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ]* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

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 złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMI PB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, 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.

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 leków¹¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, 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 3.2.2 i 3.3.2.

3.1. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych) [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

¹¹ 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

W załączniku 7.9 przedstawiono wzory skal.

3.2. I etap przeglądu – opracowania wtórne i badania pierwotne dla badanej interwencji

3.2.1. Strategia wyszukiwania

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. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. 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.

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla kanagliflozyny stosowanej w leczeniu chorych z populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku i do populacji docelowej¹² (w celu zwiększenia czułości wyszukiwania).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, w przypadku braku 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 eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

¹² Dotyczy tylko bazy *The U.S. National Institutes of Health*

3.2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z <u>wyłączeniem insuliny</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dla terapii skojarzonej dwulekowej chorzy bez względu na poziom HbA_{1c} (hemoglobina glikowana) oraz ryzyko naczyniowo-sercowe; ⊗ dla terapii skojarzonej trójlekowej chorzy z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. <p>Komentarz: dla terapii trójlekowej w przypadku nie odnalezienia badań dla wnioskowanej populacji docelowej tj. chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego do</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni, Chorzy rasy azjatyckiej¹³</p>

¹³ z analizy wykluczono dane dla chorych rasy azjatyckiej, gdyż jak podkreślono w publikacji *Ji 2015*, 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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	analizy włączane będą badania dla szerszej populacji chorych	
Interwencja	<p><u>Kanagliflozyna dawkowana zgodnie z ChPL Invokana® stosowana w skojarzeniu z MET (terapia dwulekowa) lub MET + SU (terapia trójlekowa)¹⁴.</u></p> <p>Dawkowanie i sposób podawania metforminy (MET) i SU (pochodne sulfonilomocznika), opisano szczegółowo w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	Inna niż wymieniona
Komparatory ¹⁵	<p><u>Dla terapii dwulekowej KAN + MET</u> – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4¹⁶, agonistą receptora GLP-1¹⁷, innymi niż KAN inhibitorami SGLT2¹⁸ lub agonistą PPAR-γ¹⁹.</p> <p><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 receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT2 lub agonistów PPAR-γ.</p> <p>Szczegółowy opis (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 <u>całkowicie refundowanych w Polsce w rozpatrywanej populacji docelowej</u>.</p>	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych	n/d

¹⁴ Wnioskowana interwencja została zatem zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*

¹⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

¹⁶ dipeptydylopeptydaza 4; inaczej gliptyny, np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, linagliptyna

¹⁷ peptyd glukagonopodobny-1 np. eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd

¹⁸ kotransporter sodowo-glukozowy np. dapagliflozyna, empagliflozyna

¹⁹ receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów-γ tj. pioglitazon

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	referencji do ewentualnego porównania pośredniego). Komentarz: próba wykonania porównania pośredniego zostanie podjęta jedynie względem terapii wielolekowych całkowicie refundowanych w Polsce w rozpatrywanej populacji docelowej.	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie HbA_{1c}; • FPG (stężenie glukozy w osoczu na czczo); • masa ciała i parametry składu ciała; • parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów; • jakość życia chorych; • stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej; • częstość występowania hipoglikemii; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki lub niezgodne z założonymi.
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 SGLT2 uwzględniane będą wyłącznie publikacje, w których wyodrębniono wyniki i przedstawiono wnioski dot. terapii skojarzonej KAN.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze (ang. <i>pooled analysis</i>)
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²⁰) – w przypadku nie odnalezienia badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych z grupą kontrolną spełniających kryteria włączenia do analizy.	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej.	
	Publikacje pełnotekstowe	Niezgodne z założonymi
	Analizy <i>post-hoc</i> do badań włączonych do analizy, w których przedstawiono dodatkowe wyniki dla wskazanych w kryteriach punktów końcowych kluczowych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji lub wyniki dla podgrup chorych kluczowych pod kątem rozpatrywanej populacji docelowej.	Niezgodne z założonymi

²⁰ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – 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 kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie HbA_{1c}; • FPG; • masa ciała i parametry składu ciała; • parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów; • jakość życia chorych; • stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej; • częstość występowania hipoglikemii; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – 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.

3.2.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1954 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

-
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 70 publikacji;
 - stronę internetową EMA, na której odnaleziono 169 publikacji;
 - stronę internetową URPLWMiPB, na której odnaleziono 1 komunikat;
 - stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 publikację;
 - stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 publikację.

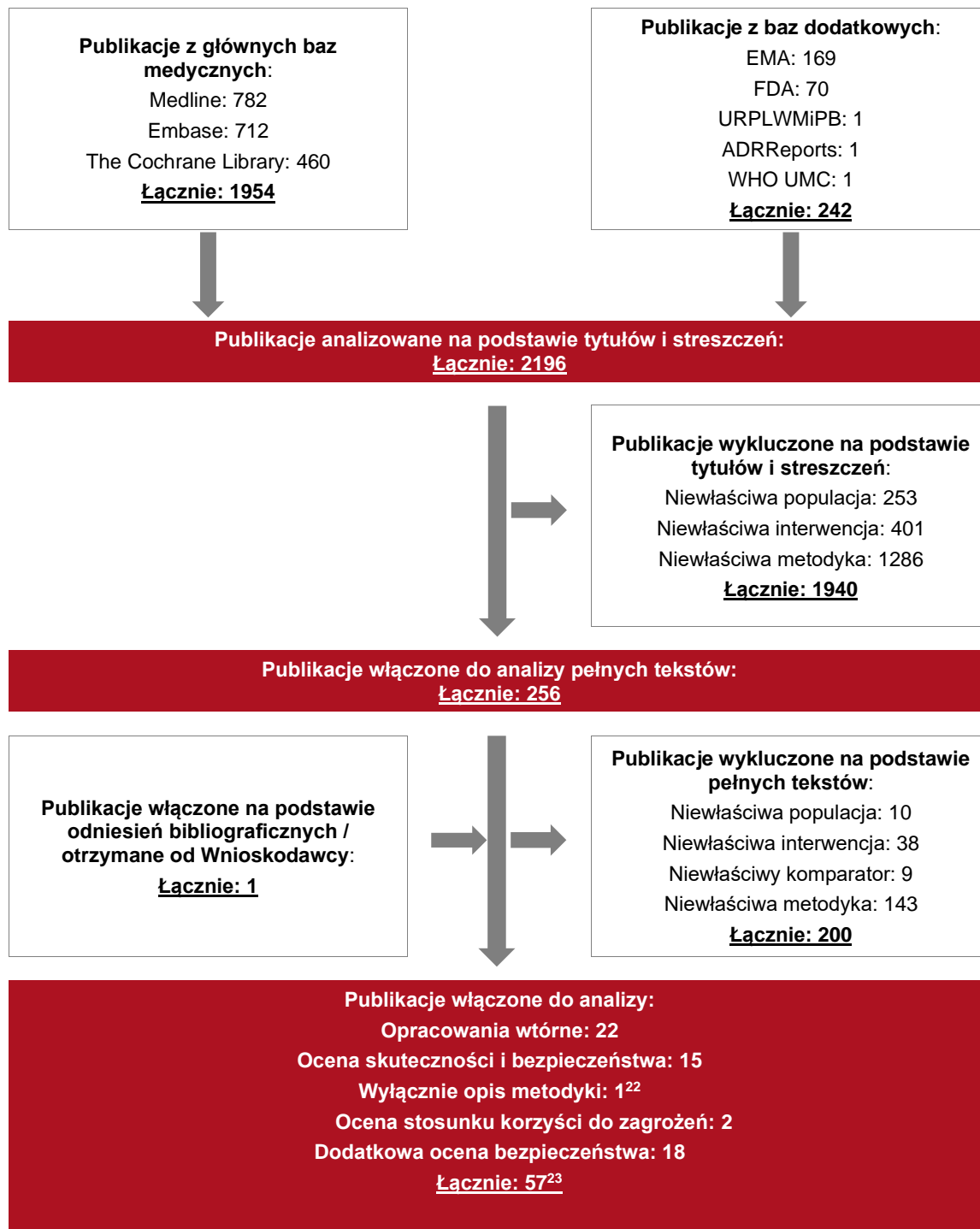
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 57 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²¹. 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 7.8.1.

²¹ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



²² W celu opisu metodyki badania CVD-REAL w rozdziale z charakterystyką badań włączonych uwzględniono dane przedstawione w publikacji Kosiborod 2017

²³ Publikację EMA 2013 uwzględniono w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa oraz w ocenie stosunku korzyści do zagrożeń

3.2.3.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 22 przeglądy systematycznych (*Tsapas 2020, Avranas 2018, Sharma 2018, Traina 2018, 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, EUnetHTA 2014, Plosker 2014, Yang 2014, Nigro 2013* oraz *Clar 2012*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.2.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

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 *Tsapas 2020, Sharma 2018, Molugulu 2017, Zhong 2016, CADTH 2015, Mearns 2015, EUnetHTA 2014, 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 7.5).

Celem przeglądów była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwhiperglykemicznych, w tym 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 i obniżenia ciśnienia krwi. Stosowanie KAN może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń dróg moczowo-płciowych czy ryzykiem amputacji. Inne istotne potencjalne zagrożenia obejmują upośledzenie czynności nerek / niewydolność nerek, konsekwencje kliniczne zwiększonego hematokrytu, złamania kości, nadwrażliwość na światło. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych była jednak łagodna i ustąpiła gdy była odpowiednio leczona.

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 najpóźniej w kwietniu 2020 roku, 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.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.5 i 7.6.

3.2.3.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono następujące badania randomizowane:

- ⊗ *CANTATA-SU* (publikacje *Cefalu 2013*, *Leiter 2015* wraz z suplementami), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej KAN+MET względem GLI (glimepiryd)+MET. Do analizy włączono też publikację *Leiter 2016* w której przedstawiano analizę *post-hoc* do danych z badania *CANTATA-SU* dotyczącą wpływu porównywanych terapii na jednoczesną redukcję poziomu HbA_{1c} i zmniejszenie masy ciała oraz publikację *Patel 2016*, w której przedstawiano analizę *post-hoc* do danych z badania *CANTATA-SU* dotyczącą oceny wskaźników jakości związanych z cukrzycą (tj. kontrola glikemii, ciśnienie krwi, BMI (wskaźnik masy ciała) i masa ciała);
- ⊗ *Bataineh 2019* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej KAN+MET względem GLI+MET²⁴;
- ⊗ *CANTATA-D2* (publikacja *Schernthaler 2013* wraz z suplementem i erratą) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem SITA (sitagliptyna)+MET+SU. Do analizy włączono też publikację *Bailey 2014* w której przedstawiano analizę *post-hoc* do danych z badania *CANTATA-D2* dotyczącą występowania indywidualnych i złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą (zalecanych między innymi przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne i zatwierdzonych przez Krajowe Forum Jakości);

²⁴ zgodnie z kryteriami włączenia w raporcie uwzględniono dane tylko dla grupy stosującej terapię KAN+MET oraz grupy stosującej GLI+MET. Nie uwzględniono danych dla grupy stosującej częściowo refundowany w Polsce komparator (czyli SITA+MET)

- ⊗ *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* oraz publikację *Traina 2014* w której zamieszczono m.in. dodatkowe dane dotyczące oceny jakości życia w badaniu *CANTATA-D2*.

Do analizy włączono 1 obserwacyjne, retrospektywne badanie jednoramienne *SITA-CANA* (publikacja *Garcia de Lucas 2018*).

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy dla leku Invokana® obejmuje dorosłych chorych na DM2 z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach:

- ⊗ terapii skojarzonej dwulekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy bez względu na poziom HbA_{1c} oraz ryzyko sercowo-naczyniowe);
- ⊗ terapii skojarzonej trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego²⁵).

W wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych nie zidentyfikowano dla terapii trójlekowej badań do których włączano jedynie chorych ze wskazanej populacji docelowej (lub wyników przedstawionych jedynie dla tej populacji). Dlatego też do analizy włączono badania w których uczestniczyła szersza populacja chorych. Należy jednak zauważyć iż we włączonym do analizy badaniu *CANTATA-D2* stężenie HbA_{1c} wynosiło w chwili rozpoczęcia badania poniżej 8,0% aż u 49% chorych w grupie badanej i u 46% chorych w grupie kontrolnej i z badania wykluczono chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie.

²⁵ bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe rozumiane jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

Aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zdecydowano o przedstawieniu w ramach analizy dodatkowej danych z:

- ⊗ publikacji *Davies 2017a*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecności nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej;
- ⊗ publikacji *Wilding 2015*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od poziomu HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania oraz czasu trwania cukrzycy typu 2.

W publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* przedstawiono łączną analizę danych z 4 randomizowanych badań klinicznych fazy III, kontrolowanych placebo (PLC)²⁶. W badaniach tych oceniano KAN w dawce 100 mg i 300 mg. W publikacjach włączonych do badania *Davies 2017a* i *Wilding 2015* KAN stosowano w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem. Analizowano dane dla podwójnie zaślepionych etapów z włączonych badań klinicznych dla okresu obserwacji trwającego 26 tygodni.

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*)²⁷.

Wymienione badania analizowano w ramach oceny dodatkowej. Publikacje te nie spełniają bowiem kryteriów włączenia do analizy gdyż np. w przypadku publikacji *Cavender 2018* wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich inhibitorów SGLT2, natomiast publikacje *Davies 2017a* i *Wilding 2015* dotyczą łącznej analizy z 4 badań klinicznych z programu badawczego dla KAN, w których KAN stosowano w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem. Zdecydowano jednak o uwzględnieniu w raporcie w ramach analizy dodatkowej wyników z tych 3 publikacji, gdyż w publikacjach tych analizowano

²⁶ Badania NCT01081834, NCT01106677, NCT01106625 i NCT01106690

²⁷ W celu opisu metodyki badania *CVD-REAL* w rozdziale z charakterystyką badań włączonych uwzględniono także dane przedstawione w publikacji *Kosiborod 2017*. Publikacja *Kosiborod 2017* nie spełnia kryteriów włączenia do analizy w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa gdyż w publikacji nie wyszczególniono osobno danych dla wnioskowanej interwencji i rozważnych komparatorów (analizowano dane łącznie dla inhibitorów SGLT-2 i GLD)

skuteczność i/lub bezpieczeństwo KAN (lub inhibitorów SGLT2) w podgrupach chorych, u których rozpoznano chorobę sercowo-naczyniową w wywiadzie lub bez tej choroby, chorych z 0-1 czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i chorych z ≥ 2 czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej czy w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od początkowej wartości HbA_{1c} (<8,0%, 8,0%–<9,0% i $\geq 9,0\%$).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano także publikację do programu badawczego CANVAS (publikacja Neal 2017) 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 obejmuje jedynie chorych z podwyższonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych a badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, jednakże zdecydowano się włączyć do raportu główną publikację do programu badawczego CANVAS (publikacja Neal 2017) wraz z suplementem jako uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa terapii KAN.

3.2.3.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊗ 9 publikacji EMA [ChPL Invokana®, PRAC 2018a, PRAC 2018b, PRAC 2018c, PRAC 2018d, PRAC 2018e, PRAC 2017a, PRAC 2017b, PRAC 2017c];
- ⊗ 6 publikacji FDA [FDA 2018, FDA 2017, FDA 2016, FDA 2015a, FDA 2015b, dokument FDA 2020];
- ⊗ 1 komunikat URPLW MiPB;
- ⊗ 1 wpis w bazie ADRReports;
- ⊗ 1 wpis w bazie WHO UMC.

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie informacji z dokumentu *EMA 2013* [EMA 2013] i na podstawie *Planu Zarządzania Ryzykiem* dla produktu leczniczego Invokana®, wydanego przez EMA w 2018 roku [RMP 2018].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące 1 zakończone (nieopublikowane) badanie kliniczne i 1 aktywne badanie w fazie innej niż rekrutacja chorych. Badania opisano w tabeli znajdującej się w załączniku 1.1.

3.3. II etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora

3.3.1. 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 I etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono 2 badania bezpośrednio porównujące terapię KAN+MET względem wybranego komparatora tj. MET+SU (badanie *CANTATA-SU*, *Bataineh 2019*). 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 (na podstawie badania *CANTATA-D2* i/lub badania *CANTATA-MSU*).

W II etapie wyszukiwania zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (cukrzyca typu 2) oraz do komparatora (insulina bazowa / akarboza

stosowane w skojarzeniu z metforminą²⁸). W bazach Medline i Embase wykorzystano również 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. W strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti, ot, kw, ab, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. 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 *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 7.3.

²⁸ Nie wprowadzono do strategii haseł dla drugiej terapii w skojarzeniu z którą powinna być stosowana insulina bazowa i akarboza (tj. pochodne sulfonylomocznika). Miało to na celu zachowanie czułości wyszukiwania

3.3.2. 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 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować terapię skojarzoną lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni, Chorzy rasy azjatyckiej ²⁹
Interwencja	Metformina stosowana w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą. Metformina stosowana w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika 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 <i>CANTATA-MSU</i>); SITA+MET+SU (porównanie pośrednie przez wspólną referencję z randomizowanego badania <i>CANTATA-D2</i>).	Inna niż wymieniona.
Punkty końcowe	Punkty końcowe zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach odnalezionym w I etapie przeglądu m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stężenie HBA_{1c}; ⊗ FPG; ⊗ masa ciała i parametry składu ciała; ⊗ parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów; ⊗ stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej; ⊗ częstość występowania hipoglikemii; ⊗ 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 I 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.

²⁹z analizy wykluczono dane dla chorych rasy azjatyckiej, gdyż jak podkreślono w publikacji *Ji 2015*, 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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe.	Abstrakty konferencyjne.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 981 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

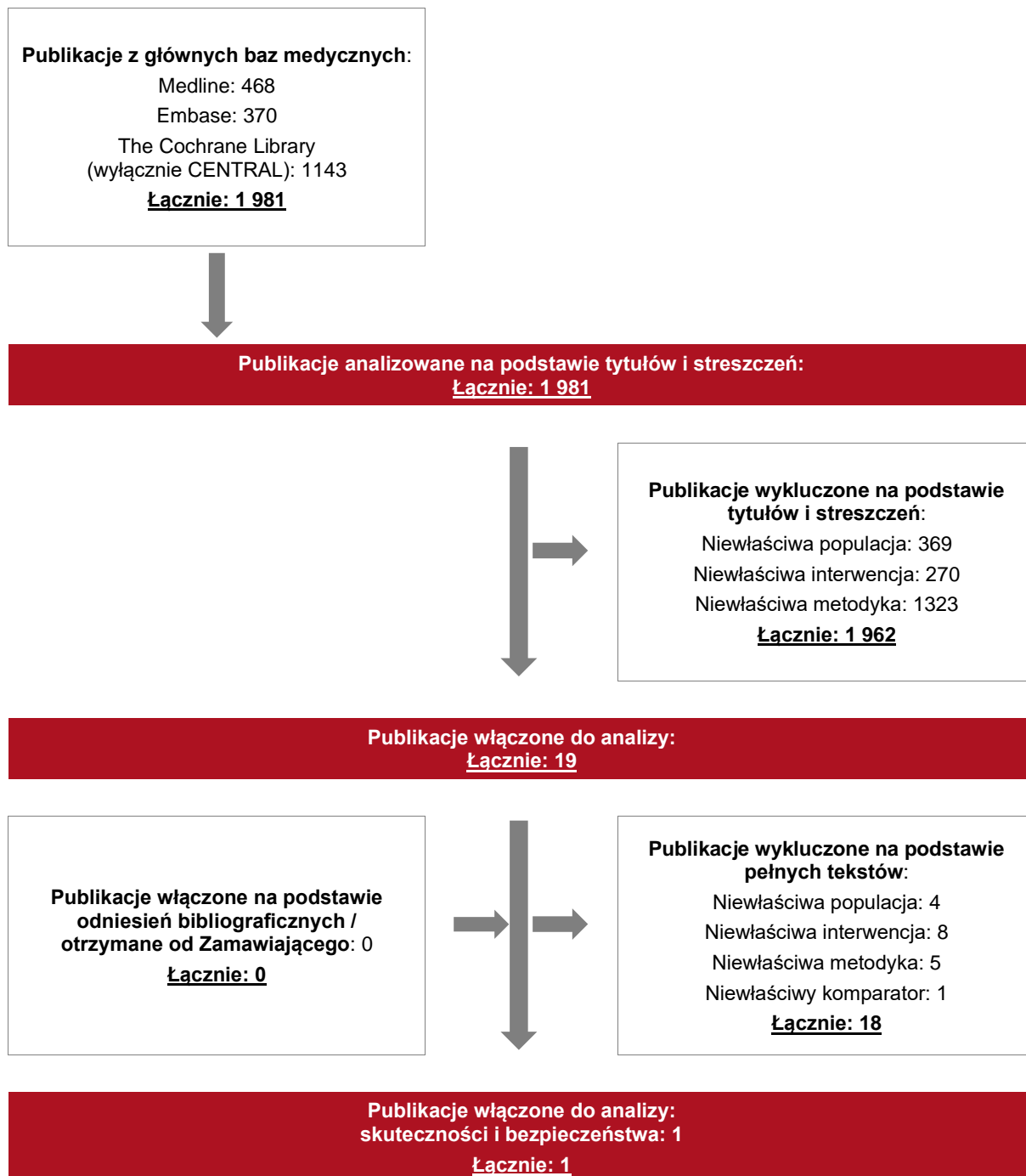
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 randomizowane otwarte / podwójnie zaślepienie³⁰ badanie kliniczne *Russel-Jones 2009*.

Celem badania *Russel-Jones 2009* była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LIR, InsGLAR i PLC, stosowanych w skojarzeniu z MET i pochodną sulfonylomocznika (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 7.8.2.

³⁰badanie otwarte (brak zaślepienia) dla InsGLAR (insulina glargine), badanie podwójnie zaślepienie dla LIR (liraglutyd) i PLC

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



3.4. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Terapia dwulekowa

Badanie *CANTATA-SU* i *Bataineh 2019*

Do analizy włączono: 1 randomizowane, zaślepienie³¹, 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 oraz 1 randomizowane, otwarte wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie *Bataineh 2019*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo KAN (w dawce 300 mg) stosowanej w skojarzeniu z MET, w porównaniu z terapią 2-lekową w ramach, której chorzy otrzymywali GLI + MET.

Podjęcie 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*). W badaniu *Bataineh 2019* zakładano testowanie wyższej skuteczności badanej interwencji względem grupy kontrolnej (hipoteza *superiority*).

Badania zostały 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 w przypadku badania *CANTATA-SU* oraz na 1 punkt w przypadku badania *Bataineh 2019*.

Badanie *CANTATA-SU* 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 *Bataineh 2019* okres obserwacji wynosił 16 tygodni.

³¹ pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania; podwójnie zaślepienie – od 2 tyg. badania

W badaniu *CANTATA-SU* 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 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.

Do badania *Bataineh 2019* włączono dorosłych (20-65 r.ż.) chorych z DM2 niewystarczająco kontrolowaną terapią MET w dawce 1500 mg/dobę (stężenie HbA_{1c} $\geq 7,0\%$) przez ponad 4 miesiące. Liczebność grup była niska i wynosiła 74 chorych w grupie KAN+MET oraz 56 w grupie GLI+MET.

W badaniu *CANTATA-SU* 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 (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.

W badaniu *Bataineh 2019* chorzy stosowali w grupie badanej KAN w dawce 300 mg/dzień w skojarzeniu z MET, zaś w grupie kontrolnej GLI w dawce 4 mg/dzień w skojarzeniu z MET.

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

Terapia trójlekowa

W I 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 II 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 glimeprydu.

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 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 *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 pierwszorzędowego 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.

Obserwacyjne, retrospektywne badanie jednoramienne SITA-CANA

Do analizy włączono 1 obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie *SITA-CANA*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo KAN stosowanej w skojarzeniu z MET i/lub +GLIK. Okres obserwacji chorych w badaniu wynosił 26 tygodni.

Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali NICE na 8 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów. Badanie nie zostało zaklasyfikowane do kategorii wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii (w klasyfikacji brak badania jednoramiennego, obserwacyjnego).

W badaniu *SITA-CANA* uczestniczyli dorośli z cukrzycą typu 2, wykazujący umiarkowaną (HbA_{1c} 7,5–8,4%) lub słabą (HbA_{1c} 8,5–9,5%) kontrolę glikemii w czasie terapii SITA w skojarzeniu z MET i/lub GLIK. Do badania włączono 50 chorych.

Chorzy uczestniczący w badaniu stosowali kanagliflozynę w dawce 100 mg/dobę, którą następnie zwiększono do 300 mg/dobę, jeżeli po 12 tygodniach, zgodnie z kryterium badaczy, kontrola glikemii pozostała niewystarczająca ($HbA_{1c} > 7\%$). Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną wszyscy chorzy otrzymywali przez co najmniej 3 miesiące leczenie sitagliptyną w dawce 100 mg/dobę, w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w dawce 1700 mg/dobę i/lub gliklazydem w dawce 60 mg/dobę.

Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN

Aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zdecydowano o przedstawieniu w ramach analizy dodatkowej danych z:

- ⊗ publikacji *Davies 2017a*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecności nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej;
- ⊗ publikacji *Wilding 2015*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od obecności poziomu HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania oraz czasu trwania cukrzycy typu 2.

W publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* przedstawiono łączną analizę danych z 4 randomizowanych badań klinicznych fazy III, kontrolowanych PLC³². W badaniach tych oceniano KAN w dawce 100 mg i 300 mg. W publikacjach włączonych do badania *Davies 2017a* i *Wilding 2015* KAN stosowano w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem. Analizowano dane dla podwójnie zaślepionych etapów z włączonych badań klinicznych dla okresu obserwacji trwającego 26 tygodni.

W publikacji *Davies 2017a* łączne dane z 4 badań klinicznych analizowano w następujących podgrupach chorych: choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie (tak/nie), nadciśnienie w wywiadzie (tak/nie), stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn (tak/nie), liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania (0-1 lub ≥2).

W publikacji *Wilding 2015* łączne dane z 4 badań klinicznych analizowano w następujących podgrupach chorych: stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania (ogółem, <8,0%, 8,0-<9,0% i ≥9,0%) i czas trwania DM2 (<5 lat, 5-<10 lat i ≥10 lat).

W badaniach analizowanych w ramach publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* uczestniczyli chorzy dorośli (od 18 r.ż.) z HbA_{1c} od 7,0-10,5%. Liczebność grup wynosiła 833 chorych dla

³² Badania NCT01081834 (Stenlöf 2013), NCT01106677 (Lavalle-González 2013), NCT01106625 (Wilding 2013) i NCT01106690 (Forst 2014)

KAN w dawce 100 mg, 834 chorych dla KAN w dawce 834 chorych i 646 chorych w grupie PLC.

Dodatkowo w analizie przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego, prospektywnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*). Do badania włączono dorosłych chorych na DM2 rozpoczynających leczenie inhibitorami SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna lub empagliflozyna) lub innymi GLD (dowolny inny lek doustny lub do wstrzykiwań). Liczebność grup była znaczna i wynosiła po 154 528 chorych w grupie badanej i kontrolnej. Badanie oceniano w skali NOS na 3 gwiazdki za dobór próby, 2 gwiazdki za porównywalność i 3 gwiazdki za punkt końcowy.

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 pierwszorzędownego 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 chorobowy sercowo-naczyniowej.

Wstępną charakterystykę włączonych do analizy badań pierwotnych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.7).

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
CANTATA-SU	RCT, zaślepienie (pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania; podwójnie zaślepienie – 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 ³³) 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 ³⁴
						Leczenie wspomagające: glikemiczna terapia ratunkowa – podczas podwójnie zaślepionego etapu badania, leczenie pioglitazonem rozpoczynano u chorych, u których zastosowano maksymalną	

³³ zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

³⁴ ≥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
						dawkę badanego leku oraz spełniali odpowiednie kryteria ³⁵	
<i>Bataineh 2019</i> ³⁶	RCT, otwarte, IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	16 tyg.	Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, z niewystarczającą kontrolą glikemii w czasie terapii MET w dawce 1500 mg/dobę (stężenie HbA _{1c} ≥7,0%) przez ponad 4 miesiące.	Grupa badana KAN (300 mg) + MET: N=74 Grupa kontrolna GLI + MET: N=56	KAN w dawce 300 mg/dzień w skojarzeniu z MET	GLI w dawce 4 mg/dzień w skojarzeniu z MET
<i>CANTATA-D2</i>	RCT, zaślepienie (pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania; podwójnie	Jadad: 5/5	Etap główny: 0.-52. tyg. Łącznie 52 tyg.	Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, poddani stałej terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika w	Grupa badana KAN (300 mg) + MET+SU: N=377 (mITT)	<u>KAN (300 mg)+MET+SU</u> KAN podawana raz dziennie.	<u>SITA (100 mg)+MET+SU</u> SITA podawana raz dziennie.

³⁵ 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

³⁶ zgodnie z kryteriami włączenia w raporcie uwzględniono dane tylko dla grupy stosującej terapię KAN+MET oraz grupy stosującej GLI+MET. Nie uwzględniono danych dla grupy stosującej częściowo refundowany w Polsce komparator (czyli SITA+MET)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	zaślepienie – od 3 tyg. badania); IIA; <i>noninferiority</i>			maksymalnej lub prawie maksymalnej dawce.	Grupa kontrolna SITA+MET+SU: N=378 (mITT)	Leczenie wspomagające: w badaniu nie dopuszczano stosowania glikemicznej terapii ratunkowej.	
CANTATA-MSU	RCT, zaślepienie (pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania; podwójnie zaślepienie – 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.	Grupa badana KAN (100 mg) + MET + SU: N=157 (mITT) Grupa badana KAN (300 mg) + MET + SU: N=156 (mITT) Grupa kontrolna PLC + MET + SU:	<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.	<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.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
					N=156 (mITT)	<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>	
<i>Russel-Jones 2009</i>	RCT, zaślepienie (podwójne zaślepienie dla LIR i PLC; dla InsGLAR brak zaślepienia, metformina i glimepyryd bez zaślepienia); IIA; <i>non-inferiority / superiority</i>	Jadad: 3/5	Maksymalnie 36 tygodni (2 tygodnie badania przesiewowego, 6 tyg. etap <i>run-in</i> (3 tygodnie eskalacji dawki, 3 tygodnie podtrzymującego leczenia), 26 tygodni leczenia lekami badanymi (etap główny), 1	Dorośli, chorzy na cukrzycę typu 2., leczeni OGLA ³⁷ 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 ³⁸ ≤45 kg/m ² , leczeni glimepyrydem (4 mg)	<p>Grupa badana LIR + MET + SU: N=230 (ITT³⁹)</p> <p>Grupa kontrolna InsGLAR + MET + SU: N=232 (ITT)</p> <p>Grupa kontrolna PLC + MET + SU:</p>	<p><u>LIR</u> 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.</p>	<p><u>InsGLAR</u> raz dziennie; dawka była dobierana indywidualnie. Początkowo dawka insuliny była liczbowo równa najwyższej wartości FPG, wyrażonej w mmol/l w ciągu 7 ostatnich dni. Przez pierwsze 8</p>

³⁷ doustne leki obniżające stężenie glukozy

³⁸ wskaźnik masy ciała

³⁹ populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			tydzień okresu obserwacji)	i metforminą (2 g) przez co najmniej 3 tyg. oraz z FPG 7,5-12,8 mmol/l po 6. tyg. okresu wprowadzającego.	N=114 (ITT)		<p>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.</p> <p><u>PLC</u> podawane było w objętościach odpowiadających LIR.</p>
						<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>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Davies 2017a, Wilding 2015	Analizy <i>post-hoc</i> w których przedstawiono łączną analizę danych z 4 randomizowanych badań klinicznych fazy III, kontrolowanych PLC ⁴⁰ ; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	26 tyg.	Dorośli chorzy na DM2 z HbA _{1c} 7,0-10,5% ⁴¹	<p>Grupa badana KAN (100 mg) w monoterapii lub skojarzonej N=833</p> <p>Grupa badana KAN (300 mg) w monoterapii lub skojarzonej N=834</p> <p>Grupa kontrolna PLC w monoterapii lub skojarzonej N=646</p>	<p>KAN w dawce 100 mg/raz na dobę i KAN w dawce 300 mg/raz na dobę</p>	PLC
						<p>W publikacjach włączonych do badania <i>Davies 2017a</i> i <i>Wilding 2015</i> KAN stosowano w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem.</p> <p>Leczenie wspomagające: glikemiczną terapię ratunkową z zastosowaniem leków przeciwhiperglykemicznych, która była uzupełnieniem terapii podstawowej określonej w protokole, rozpoczęto stosując kryteria FPG określone w protokole</p>	

⁴⁰ Badania NCT01081834, NCT01106677, NCT01106625 i NCT01106690

⁴¹ W publikacji *Davies 2017a* łączne dane z 4 badań klinicznych analizowano w następujących podgrupach chorych: choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie (tak/nie), nadciśnienie w wywiadzie (tak/nie), stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn (tak/nie), liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania⁴¹ (0-1 lub ≥2). W publikacji *Wilding 2015* łączne dane z 4 badań klinicznych analizowano w następujących podgrupach chorych: stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania (ogółem, <8,0%, 8,0-<9,0% i ≥9,0%), czas trwania DM2 (<5 lat, 5-<10 lat i ≥10 lat)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
CVD-REAL	Prospektywne, obserwacyjne, kohortowe IIIB; <i>superiority</i>	Skala NOS Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	b/d ⁴²	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 rozpoczynający leczenie inhibitorami SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna lub empagliflozyna) lub innymi GLD (dowolnym innym lekiem doustnym lub do wstrzykiwań)	Grupa badana N=154 528 Grupa kontrolna N=154 528 ⁴³	Rozpoczęcie leczenia leczenia inhibitorami SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna lub empagliflozyna)	Rozpoczęcie leczenia innymi GLD (dowolny inny lek doustny lub do wstrzykiwań)
SITA-CANA	Obserwacyjne, 1r, retrospektywne Klasyfikacja AOTMIT: n/o	NICE: 8/8	26 tyg.	Dorośli z cukrzycą typu 2 z umiarkowaną (HbA _{1c} 7,5–8,4%) lub słabą (HbA _{1c} 8,5–9,5%) kontrolą glikemii w czasie terapii SITA w skojarzeniu z MET i/lub GLIK.	N=50	Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyna wszyscy chorzy otrzymywali przez co najmniej 3 miesiące leczenie sitagliptyną w dawce 100 mg/dobę, w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w dawce 1700 mg/ dobę i/lub gliklazydem w dawce 60 mg/dobę. Podczas pierwszej wizyty sitagliptynę i pochodne sulfonilomocznika, (w stosownych przypadkach), zastąpiono kanagliflozyna w dawce 100 mg/dobę, którą następnie zwiększono do 300 mg/dobę, jeżeli po 12 tygodniach, zgodnie z kryterium badaczy, kontrola	

⁴² od dnia przypisania leku lub wydania w aptece tj. od listopada 2012 r. (w Wielkiej Brytanii) do lipca 2013 r. (w Szwecji), koniec zbierania danych od września 2015 r. (USA) do listopada 2016 r. (w Szwecji)

⁴³ Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie występowała u 19 529 chorych stosujących inhibitory SGLT-2 i 19 764 chorych w grupie kontrolnej, a brak choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie stwierdzono odpowiednio u 133 549 i 133 314 chorych

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						glikemii pozostała niewystarczająca (HbA _{1c} > 7 %).	
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 chorobowy 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> R: 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 zwiększoną do 300 mg dawkę.</p>	<u>PLC</u>
						Leczenie wspomagające: chorzy mogli otrzymać inne odpowiednie (stosowane wcześniej) terapie w celu regulowania	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						stężenia cukru we krwi i ryzyka sercowo-naczyniowego (zgodnie z najlepszą praktyką danego ośrodka badawczego).	

3.4.1. Punkty końcowe

W badaniach włączonych do analizy oceniano punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- ⊗ stężenie HbA_{1c} (np. częstość występowania stężenia docelowego);
- ⊗ stężenie FPG/FBG (poziom glukozy we krwi na czczo);
- ⊗ stężenie PPG;
- ⊗ masa ciała i BMI;
- ⊗ parametry składu ciała;
- ⊗ parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu;
- ⊗ parametry dotyczące stężenia lipidów i insuliny;
- ⊗ zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej;
- ⊗ jakość życia zależna od masy ciała;
- ⊗ satysfakcja związana ze stanem zdrowia;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (zgony, działania i zdarzenia niepożądane, parametry laboratoryjne);
- ⊗ epizody hipoglikemii.

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) 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 poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej analizowanych punktów końcowych.

Tabela 4.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań CANATA-SU, Bataineh 2019, CANTATA-D2, CANTATA-MSU, Russel Jones-2009, Davies 2017a, Wilding 2015, CVD-REAL, SITA-CANA oraz programu badawczego CANVAS

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena skuteczności				
HbA_{1c}	<i>CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015, Patel 2016, Leiter 2016)</i>	<p>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).</p> <p>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).</p> <p>W ramach analizy <i>post-hoc</i> przedstawiono dane dotyczące częstości występowania dobrej (HbA_{1c} <8,0%) i słabej (HbA_{1c} >9,0%) kontroli glikemii.</p> <p>Dodatkowo w publikacji <i>Leiter 2016</i> analizowano częstość występowania kontroli glikemii u chorych uczestniczących w badaniu <i>CANTATA-SU</i> tzn. jednoczesnej redukcji stężenia HbA_{1c} i masy ciała.</p>	<p>Im mniejsze stężenie HbA_{1c}, tym mniejsze stężenie glukozy we krwi w czasie ostatnich 3 miesięcy a tym samym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im większy jest odsetek chorych osiągających docelowe stężenie HbA_{1c}, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>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 surowaty, 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 2020 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 [EMA 2012, PTD 2020].</p> <p>Zmiana stężenia HbA_{1c} o 0,5% uważana jest za istotną klinicznie [Lenters-Westra 2014].</p>
	<i>Bataineh 2019</i>	W badaniu oceniano średnie stężenie HbA _{1c} po 16 tygodniach leczenia.		
	<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>	<p>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).</p> <p>Oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowe stężenie HbA_{1c}, tzn. wynoszące mniej niż 7,0% po 26 i 52 tygodniach leczenia.</p>		
	<i>CANTATA-D2 (Schernthaler 2013, Bailey 2014)</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		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		HbA _{1c} , tzn. wynoszące mniej niż 7,0% lub 6,5% po 52 tyg. (drugorzędowy punkt końcowy). W ramach analizy <i>post-hoc</i> przedstawiono dane dotyczące częstości występowania dobrej (HbA _{1c} <8,0%) i słabej (HbA _{1c} >9,0%) kontroli glikemii.		
	<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 certyfikowanym Narodowym programem normalizacji hemoglobiny glikowanej.		
	<i>Davies 2017a i Wilding 2015</i>	W ramach łącznej analizy danych z 4 randomizowanych badań klinicznych oceniano zmianę stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych i częstość występowania HbA _{1c} <7,0%. Dane analizowano w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecności nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (<i>Davies 2017a</i>) oraz w zależności od obecności poziomu HbA _{1c} w chwili rozpoczęcia badania oraz czasu trwania cukrzycy typu 2 (<i>Wilding 2015</i>).		
	<i>SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)</i>	Główną badaną zmienną w badaniu <i>SITA-CANA</i> był odsetek chorych, którzy osiągnęli dobrą kontrolę glikemii (HbA _{1c} <7%) po 26 tygodniach leczenia. Oceniano także zmianę stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych.		
FPG/FBG	<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/FBG względem wartości początkowych oznacza mniejszą skuteczność leczenia.	Punkty końcowe dotyczące oceny FPG/ FBG traktowane są jako surogaty, jednak większość badań klinicznych u chorych na cukrzycę przedstawia wyniki dla tych punktów. Zasadność oceny FPG w przypadku kontroli
	<i>Bataineh 2019</i>	W publikacji <i>Bataineh 2019</i> oceniano średnie stężenie FBG po 16 tygodniach leczenia.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>	W badaniu oceniano zmianę FPG względem wartości początkowych po 26 i 52 tygodniach leczenia (drugorzędowy punkt końcowy).		metabolicznej w cukrzycy jest dobrze udokumentowana i w opinii EMA powinna stanowić drugorzędowy punkt końcowy [EMA 2012]. Według PTD prawidłowa glikemia na czczo powinna mieścić się w zakresie 70-99 mg/dl [PTD 2020]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	<i>CANTATA-D2 (Scherthaner 2013)</i>	W badaniu oceniano zmianę FPG względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia (drugorzędowy punkt końcowy).		
	<i>SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)</i>	W badaniu oceniano zmianę stężenia FPG po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.		
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 niezadawalającej 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 [Pazdryga 2002]. Nie odnaleziono informacji odnośnie istotnej klinicznie zmiany PPG.
	<i>CANTATA-D2 (Scherthaner 2013)</i>	W badaniu oceniano zmianę PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia (drugorzędowy punkt końcowy).		
Masa ciała i BMI	<i>CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015, Patel 2016)</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 przeprowadzono ocenę składu ciała (tj. wartości dot. zawartości składników mineralnych kości, ocenę tkanki tłuszczowej i tkanki beztłuszczowej).	Im mniejszy przyrost masy ciała i BMI w czasie leczenia, tym większa skuteczność leczenia.	Według EMA u chorych na cukrzycę prowadzących farmakologiczną kontrolę poziomu glikemii często występuje przyrost masy ciała i BMI. Dlatego też w badaniach klinicznych ocenie powinna podlegać zmiana wskaźnika masy ciała, zwłaszcza w przypadku chorych na cukrzycę typu 2 [EMA 2012]. Nie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano w badaniu CANTATA-SU częstość występowania BMI ≤ 30 kg/m ² i odsetek chorych otyłych lub z nadwagą u których odnotowano utratę masy ciała o $\geq 4,5$ kg względem wartości początkowych.		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 (Schernthaner 2013, Bailey 2014)	W badaniu oceniano zmianę masy ciała względem wartości początkowych po 52 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy). W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano w badaniu CANTATA-SU częstość występowania BMI ≤ 30 kg/m ² i odsetek chorych otyłych lub z nadwagą u których odnotowano utratę masy ciała o $\geq 4,5$ kg względem wartości początkowych.		
	Russel-Jones 2009	W badaniu oceniano zmianę masy ciała względem wartości początkowych po 26 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).		
	Davies 2017a	W ramach łącznej analizy danych z 4 randomizowanych badań klinicznych oceniano zmianę masy ciała względem wartości początkowych. Dane analizowano w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecności nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (Davies 2017a).		
	SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	W badaniu oceniano zmianę masy ciała, wskaźnika masy ciała i obwodu w pasie po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.		
Parametry składu ciała	CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)	W badaniu oceniano zmianę parametrów składu ciała względem wartości początkowych po 52 tyg.: * za pomocą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (BioClinica, Newtown, PA, USA; oceny dokonywała 1 firma) oceniano masę całkowitej tkanki tłuszczowej (suma całkowitego	Im mniejszy przyrost parametrów składu ciała, przede wszystkim masy tkanki tłuszczowej w czasie	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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>pomiaru zawartości tłuszczu, tkanki beztłuszczowej oraz składu mineralnego kości wyrażona w procentach), beztłuszczową masę ciała oraz zawartość procentową tkanki tłuszczowej;</p> <p>⊗ za pomocą tomografii komputerowej oceniano zawartość podskórnej tkanki tłuszczowej, zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej oraz wskaźnik zawartości podskórnej/trzewnej tkanki tłuszczowej.</p> <p>Analizę wykonano dla podgrupy chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała.</p>	leczenia, tym większa skuteczność leczenia.	nagromadzeniem tkanki tłuszczowej mają upośledzony metabolizm glukozy [Park 2017]. 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 [Sugiyama 2018]. U chorych na DM2, gromadzenie się trzewnej tkanki tłuszczowej ma istotny negatywny wpływ na kontrolę glikemii poprzez zmniejszenie wrażliwości na insulinę i zwiększenie glukoneogenezy [Gastaldelli 2002]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
Ciśnienie krwi i puls	CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015, Patel 2016)	<p>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.</p> <p>W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano częstość występowania docelowego ciśnienia krwi wynoszącego poniżej 140/90 mmHg.</p>	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-naczyniowych [EMA 2012]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	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).		
	CANTATA-D2 (Schernthaler 2013, Bailey 2014)	<p>W badaniu oceniano zmianę parametrów tj. skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz puls, względem wartości początkowych po 52 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).</p> <p>W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano częstość występowania docelowego ciśnienia krwi wynoszącego <140/90; <140/80 i <130/80 mmHg.</p>		
	Davies 2017a	W ramach łącznej analizy danych z 4 randomizowanych badań klinicznych oceniano zmianę skurczowego ciśnienia krwi względem wartości		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		początkowych. Dane analizowano w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecności nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (<i>Davies 2017a</i>).		
	<i>SITA-CANA</i> (<i>Garcia de Lucas 2018</i>)	W badaniu oceniano zmianę parametrów dotyczących ciśnienia krwi (skurczowe/ rozkurczowe) i pulsu po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.		
Stężenie lipidów i insuliny	<i>CANTATA-SU</i> (<i>Cefalu 2013, Leiter 2015</i>)	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 (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 [EMA 2012]. Wzrost cholesterolu LDL, trójglicerydów, przy równoczesnym spadku cholesterolu HDL może prowadzić do wystąpienia miażdżycy tętnic [Vergès 2009]. Hiperinsulinemia z kolei może prowadzić do wystąpienia choroby wieńcowej [Ai 2001]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	<i>Bataineh 2019</i>	W badaniu analizowano średnie stężenie trójglicerydów i cholesterolu LDL/HDL po 16 tygodniach leczenia.		
	<i>CANTATA-MSU</i> (<i>Wilding 2013</i>)	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).		
	<i>CANTATA-D2</i> (<i>Schernthaler 2013, Bailey 2014</i>)	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). W ramach analizy <i>post-hoc</i> analizowano w badaniu odsetek chorych u których stężenie cholesterolu LDL wynosiło <100 mg/dl.		
	<i>SITA-CANA</i> (<i>Garcia de Lucas 2018</i>)	W badaniu oceniano zmianę parametrów dotyczących stężenia trójglicerydów i cholesterolu LDL/HDL po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
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.
Stosowanie leków przeciwdziałających nadciśnieniu	CANTATA-SU (Patel 2016)	W badaniu oceniano częstość stosowania leków przeciwdziałających nadciśnieniu dla 104 tyg. badania.	Im mniejsza konieczność stosowania leków przeciwdziałających nadciśnieniu, tym większa skuteczność leczenia.	Konieczność stosowania leków przeciwdziałających nadciśnieniu występuje zazwyczaj u chorych, u których sama dieta, modyfikacja stylu życia oraz terapia lekami przeciwcukrzycowymi nie prowadzi do redukcji nadciśnienia. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
Terapia ratunkowa	CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015)	<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.; ⊗ HbA1c >8,0% od tygodnia 26. do tygodnia 104. ⊗ HbA1c >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>	Im mniejsza konieczność stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów, tym większa skuteczność leczenia.	<p>Zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej w postaci pioglitazonu jest konieczne u chorych, u których terapia za pomocą innych leków przeciwhiperqlikemicznych nie przynosi spodziewanych efektów w postaci kontroli glikemii.</p> <p>Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.</p>
	CANTATA-MSU (Wilding 2013)	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. -		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		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.		
Wskaźniki jakości związane z cukrzycą	CANTATA-D2 (Bailey 2014)	<p>W ramach analizy <i>post-hoc</i> analizowano występowanie złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ HbA_{1c} <7%, ciśnienie krwi <130/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl; ⊗ HbA_{1c} <7%, ciśnienie krwi <140/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl; ⊗ HbA_{1c} <8%, ciśnienie krwi <140/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl; ⊗ HbA_{1c} <8%, ciśnienie krwi <140/90 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl. 	Im większa częstość występowania złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą tym większa skuteczność leczenia.	<p>W ostatnich latach zwiększono nacisk na stosowanie wskaźników jakości jako punktów odniesienia do oceny wyników u chorych na cukrzycę oraz jako narzędzia sprawozdawczego mającego na celu poprawę stanu zdrowia całej populacji i zmniejszenie kosztów opieki zdrowotnej [Patel 2016, Bailey 2014]. Koszty leczenia cukrzycy są ogromne dlatego też istnieje konieczność oceny wyników związanych z poprawą stanu zdrowia przy jednoczesnym zmniejszeniu obciążenia finansowego. Dlatego też Krajowy Komitet ds. Zapewnienia Jakości ustanowił wskaźniki kompleksowej opieki HEDIS, które obejmują wskaźniki związane z DM2. Wskaźniki HEDIS pozwalają na oparte na dowodach porównania wyników jakości w różnych planach zdrowotnych [Patel 2016]</p>
Parametry dotyczące funkcjonowania nerek	SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	W badaniu analizowano wpływ leku na parametry dotyczące funkcjonowania nerek tj. kreatynina w surowicy, GFR, CKD-EPI ⁴⁴ , kwas moczowy, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu.	Im wartości parametrów oceny funkcjonowania nerek są bliższe wartościom prawidłowym tym większa skuteczność leczenia.	<p>U chorych na cukrzycę w celu wykrycia lub oceny stopnia zaawansowania cukrzycowej choroby nerek należy określić wydalanie albuminy z moczem, stężenie kreatyniny w surowicy krwi oraz szacowaną wartość przesączania kłębuszkowego (eGFR). Albuminuria i eGFR stanowią niezależne predyktory ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nerkowego u chorych na cukrzycę [PTD 2020].</p>

⁴⁴ wzór powstałych w ramach współpracy w zakresie przewlekłej epidemiologii chorób nerek służący do wyznaczania eGFR

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ryzyko naczyniowe		Oceniano parametr pozwalający oszacować ryzyko naczyniowe na podstawie wzoru Framingham dla populacji hiszpańskiej (Girona Heart Registry).	Im niższy wskaźnik REGICOR (<i>Registre Gironí del COR</i> (Girona Heart Registry)) tym niższe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.	Cukrzyca jest też ważnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dlatego też punkt ten jest istotny klinicznie.
Indeks stłuszczenia wątroby		W badaniu oceniano zmianę indeksu stłuszczenia wątroby po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.	Im mniejsze stłuszczenie wątroby tym większa skuteczność leczenia.	Nie znaleziono danych dotyczących istotnej klinicznej zmiany wyniku. U chorych na cukrzycę często dochodzi do magazynowania tłuszczów w wątrobie. Większy wskaźnik stłuszczenia wątroby może wiązać się z większym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.
IWQOL-Lite ⁴⁵	CANTATA-D2 (Traina 2014)	Wpływ masy ciała na jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza IWQOL-Lite. Kwestionariusz ten zawiera 5 domen, w tym funkcjonowanie fizyczne, samoocena, życie seksualne, niepokój społeczny i praca. Wynik całkowity mieści się w zakresie od 0 (najgorszy wynik) do 100 (najlepszy wynik). Kwestionariusz IWQOL-Lite wykazuje solidne właściwości psychometryczne u osób otyłych z cukrzycą i bez cukrzycy.	Im wyższy wynik tym większa skuteczność leczenia.	Najmniejsza zmiana istotna klinicznie dla kwestionariusza IWQOL-Lite wynosi od 7 do 12 pkt [Warkentin 2014]. W badaniu stosowano wartość 7,7 pkt. jako przybliżenia, średniej wartości, o jaką grupa musiałaby się poprawić, aby poprawa została uznana za znaczącą.
CHES-Q ⁴⁶	CANTATA-D2 (Traina 2014)	W badaniu analizowano wpływ masy ciała na satysfakcję związaną ze stanem zdrowia fizycznego i emocjonalnego na podstawie wyników kwestionariusza CHES-Q. Zadowolenie z masy ciała jest powiązane z bardziej pozytywnymi zachowaniami zdrowotnymi i	Poprawę wyniku definiowano jako przyznanie oceny „Zgadzam się” lub „Zdecydowanie się	Satysfakcja związaną ze stanem zdrowia fizycznego i emocjonalnego jest ważnym punktem końcowym w przypadku chorych na cukrzycę typu 2. Dlatego też punkt ten jest istotny klinicznie.

⁴⁵ Kwestionariusz służący do oceny wpływu masy ciała na jakość życia

⁴⁶ kwestionariusz który służy do oceny aktualnej satysfakcji ze stanu zdrowia

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>wynikami. Kwestionariusz CHES-Q został zaprojektowany aby ocenić czynniki wpływające na motywację chorych do zmiany zachowań (np. dieta i nawyki związane z ćwiczeniami) oraz mierzyć zadowolenie ze zdrowia. Pozycje w CHES-Q miały reprezentować szeroki zakres pojęć ważnych dla większości osób z DM2.</p> <p>Pozycje kwestionariusza można rozpatrywać indywidualnie lub grupować, aby podsumować poziom zadowolenia ze zdrowia fizycznego i emocjonalnego. Domena fizyczna została wyprowadzona z 6 pytań dotyczących satysfakcji ze zdrowia fizycznego, w tym zadowolenia z ogólnego stanu zdrowia, zdolności fizycznych, apetytu, energii, snu i masy ciała. Zgodność z każdą koncepcją została zdefiniowana jako wybór jednej z 2 najwyższych wartości („Zgadza się” lub „Zdecydowanie się zgadzam”) na 6-punktowej skali Likerta. Wynik domeny fizycznej zdefiniowano jako liczbę pytań, z którymi badany się zgodził (zakres od 0 do 6). Podobnie, domena emocjonalna została wyprowadzona z 3 pytań dotyczących satysfakcji ze zdrowia emocjonalnego, w tym satysfakcji ze zdolności do interakcji społecznych, nastroju i stosunku do cukrzycy. Zgodność z każdym pytaniem została zdefiniowana jako wybór dwóch najwyższych wartości, a liczba pytań zgodnych została zsumowana w celu uzyskania całkowitego wyniku satysfakcji emocjonalnej dla każdego przedmiotu (zakres od 0 do 3).</p>	<p>zgadzam” co najmniej 1 dodatkowej pozycji kwestionariusza w porównaniu do wyniku początkowego. Im większa częstość występowania poprawy tym większa skuteczność leczenia.</p>	
Ocena bezpieczeństwa				
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p><i>CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015, Patel 2016)</i></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 elektrokardiogramów. Dodatkowe dane zebrano w odniesieniu do wybranych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, m.in. zakażeń</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>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 [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (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>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p>	<p>stosowania danego leku.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<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. <i>seriousness</i>) 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. 		
	<i>Bataineh 2019</i>	<p>W badaniu analizowano parametry związane z funkcjonowaniem nerek tj. stężenie BUN (azot mocznikowy we krwi), wskaźnik eGFR, stężenie kwasu moczowego.</p>		
	<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>	<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 specjalnego zainteresowania, m.in. zakażeń</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		grzybiczych narządów płciowych i zakażeń dróg moczowych.		
	<i>CANTATA-D2 (Scherthaner 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>Davies 2017a i Wilding 2015</i>	W ramach łącznej analizy danych z 4 randomizowanych badań klinicznych oceniano <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zgony; ⊗ zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem; ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane; ⊗ zdarzenia niepożądane. Dane analizowano w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecności nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (<i>Davies 2017a</i>) oraz w zależności od obecności poziomu HbA _{1c} w chwili rozpoczęcia badania oraz czasu trwania cukrzycy typu 2 (<i>Wilding 2015</i>).		
	<i>CVD-REAL</i>	W analizie przedstawiono dane z publikacji <i>Cavender 2018</i> dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie,		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		stosujących inhibitory SGLT2 (w tym KAN) lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD).		
	SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	W badaniu analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych.		
	Program CANVAS	<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 zakrzepowo-zatorowych). <p>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.</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>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W programie oceniano także 40%-ową redukcję eGFR (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, niespowodowaną przez odwracalne przyczyny.</p> <p>Albuminurię oceniano w badaniu na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina (ACR). 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> <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 (system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń układów i narządów).</p>		
Epizody hipoglikemii	CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015, Patel 2016)	<p>W badaniu oceniano udokumentowane epizody hipoglikemii oraz epizody hipoglikemii o ciężkim nasileniu po 52 i 104 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).</p> <p>Analizowano także biochemicznie udokumentowaną hipoglikemię oraz 1, 2 oraz ≥3 udokumentowane epizody hipoglikemii.</p>	Im mniejsza częstość występowania epizodów hipoglikemii, tym większe bezpieczeństwo leczenia i mniejsze	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.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<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 świadomości).</p>	<p>ryzyko rozwoju powikłań.</p>	<p>Nawracające epizody hipoglikemii o ciężkim nasileniu mogą prowadzić do zmian behawioralnych i zaburzeń poznawczych [Stargardt 2009]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.</p>
	<p><i>CANTATA-MSU</i> (Wilding 2013, EMA 2013)</p>	<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 świadomości).</p>		
	<p><i>CANTATA-D2</i> (Scherthaner 2013)</p>	<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>		
	<p><i>Russel-Jones</i> 2009</p>	<p>W badaniu oceniano udokumentowane epizody hipoglikemii o niewielkim nasileniu oraz epizody hipoglikemii o ciężkim nasileniu po 26 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy). Epizody o niewielkim nasileniu definiowano jako stężenie glukozy w osoczu krwi poniżej 3,1 mmol/l.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Epizody o ciężkim stopniu nasilenia definiowano jako epizody wymagające pomocy innej osoby.		
	<i>Wilding 2015</i>	Bezpieczeństwo i tolerancję oceniono na podstawie zdarzeń niepożądanych, laboratoryjnych testów bezpieczeństwa, 12-odprowadzeniowych elektrokardiogramów, pomiarów objawów życiowych, badań fizykalnych i samokontroli glukozy we krwi. Oceniano częstość występowania wybranych zdarzeń niepożądanych, w tym grzybiczych infekcji narządów płciowych, infekcji dróg moczowych i zdarzeń niepożądanych związanych z diurezą osmotyczną i ubytek objętości. Udokumentowane epizody hipoglikemii obejmowały epizody potwierdzone biochemicznie (równoczesny poziom glukozy z palca lub osocza $\leq 3,9$ mmol / l, z objawami lub bez) oraz epizody ciężkie (tj. wymagające pomocy innej osoby lub powodujące drgawki lub utratę przytomności).		
	<i>SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)</i>	W badaniu oceniano częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii według definicji Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego.		

3.5. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *CANTATA-SU*, *Bataineh 2019*, *CANTATA-D2*, *CANTATA-MSU*, *Russel-Jones 2009*, badań analizowanych w ramach publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* 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 7.9.

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).

W badaniu *Bataineh 2019* w związku z brakiem przedstawienia szczegółowych informacji ryzyko błędu wynikającego z selekcji i związanego z wykluczeniem oceniano jako niemożliwe do określenia. Z uwagi na brak zaślepienia ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji i związane z oceną punktów końcowych określono jako wysokie.

W przypadku randomizowanych badań klinicznych fazy III, kontrolowanych PLC analizowanych łącznie w ramach publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* ryzyko błędu związanego z losowym przydziałem do grup, związane ze znajomością interwencji, z raportowaniem i z oceną punktów końcowych oceniano jako niskie. Z uwagi na brak szczegółowych informacji ryzyko związane z utajnieniem kodu randomizacji i z wykluczeniem oceniano jako niemożliwe do określenia.

Szczegóły oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *CANTATA-SU*, *CANTATA-D2*, *CANTATA-MSU*, badania *Russel-Jones 2009* wg zaleceń Cochrane cz.1

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
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 ⁴⁷ .	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
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Za pomocą IVRS/IWRS (system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej). Przed rozpoczęciem badania, sponsor	Niskie ryzyko błędu	Za pomocą IVRS/IWRS. Przed rozpoczęciem badania, sponsor przygotował wygenerowany komputerowo plan randomizacji.	Niskie ryzyko błędu	Za pomocą IVRS/IWRS. Przed rozpoczęciem badania, sponsor przygotował wygenerowany komputerowo plan randomizacji.	Niskie ryzyko błędu	Za pomocą IVRS/IWRS.	Niskie ryzyko błędu

⁴⁷ 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
	przygotował 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 (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacze i lokalny personel zatrudniony przez sponsora byli zaślepieni podczas przydzielania leczenia do momentu ostatecznego zamknięcia bazy danych. Aby utrzymać zamaskowanie terapii, badany lek był dostarczany do ośrodków stopniowo. Kapsułki PLC przypominały wyglądem badany lek.	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 danych. Kapsułki PLC przypominały wyglądem badany lek.	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) przez cały czas trwania badania.	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)								
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzon	Badacze byli zaślepieni podczas przydzielania leczenia do momentu ostatecznego	Niskie ryzyko błędu	Badacze byli zaślepieni podczas przydzielania leczenia oraz pobieraniu próbek moczu na glikozurię do momentu	Niskie ryzyko błędu	Badacze byli zaślepieni podczas przydzielania leczenia oraz pobieraniu próbek moczu na glikozurię do momentu ostatecznego	Niskie ryzyko błędu	Badacze, uczestnicy oraz monitorzy byli zaślepieni pod względem statusu terapii (LIR i PLC) przez cały czas	Wysokie ryzyko błędu

Domena	CANTATA-SU	Ryzyko błędu	CANTATA-D2	Ryzyko błędu	CANTATA-MSU	Ryzyko błędu	Russel-Jones 2009	Ryzyko błędu
a dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	zamknięcia bazy danych.		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.		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.		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. 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	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
punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)								
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
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

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Bataineh 2019*, badań analizowanych w ramach publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* oraz programu badawczego CANVAS wg zaleceń Cochrane cz.2

Domena	<i>Bataineh 2019</i>	Ryzyko błędu	Badania analizowane w ramach publikacji <i>Davies 2017a</i> i <i>Wilding 2015</i>	Ryzyko błędu	Program CANVAS	Ryzyko błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych na temat zastosowanego schematu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	We wszystkich badaniach włączonych do analizy chorych randomizowano w stosunku 1:1:1 do grup stosujących KAN w dawce 100 mg, KAN w dawce 300 mg lub PLC. Chorych stratyfikowano do grup z zastosowaniem permutowanych bloków w celu zapewnienia odpowiedniego podziału chorych pod względem danych demograficznych	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 (ang. <i>allocation concealment</i>)	W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych na temat utajnienia kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych na temat utajnienia kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia	Za pomocą IVRS. Sponsor badania przygotował wygenerowany komputerowo plan randomizacji.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędu	W każdym badaniu chorzy, ośrodki badawcze, sponsor i miejscowy personel sponsor pozostali zaślepieni do 26 tyg. badania	Niskie ryzyko błędu	Badania CANVAS i CANVAS- R były podwójnie zaślepienie, Uczestnicy oraz cały personel byli nieświadomi przydziału chorych do poszczególnych opcji	Niskie ryzyko błędu

Domena	Bataineh 2019	Ryzyko błędu	Badania analizowane w ramach publikacji Davies 2017a i Wilding 2015	Ryzyko błędu	Program CANVAS	Ryzyko błędu
dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)					terapeutycznych do czasu zakończenia badania. PLC podawane w badaniu odpowiadało KAN.	
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)	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędu	W każdym badaniu chorzy, ośrodki badawcze, sponsor i miejscowy personel sponsor pozostali zaślepieni do 26 tyg. badania. Po randomizacji wartości HbA _{1c} i FPG były zaślepienie dla ośrodków badawczych, chyba że spełniono kryteria dotyczące zastosowania glikemicznej terapii ratunkowej.	Niskie ryzyko błędu	Uczestnicy oraz cały personel byli nieświadomi przydziału chorych do poszczególnych opcji terapeutycznych do czasu zakończenia badania.	Niskie ryzyko błędu
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	W badaniu nie przedstawiono danych na temat utraty chorych	Ryzyko niemożliwe do określenia	W publikacjach nie przedstawiono danych na temat utraty chorych w poszczególnych badaniach.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Bataineh 2019	Ryzyko błędu	Badania analizowane w ramach publikacji Davies 2017a i Wilding 2015	Ryzyko błędu	Program CANVAS	Ryzyko błędu
klasy punktów końcowych)						
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
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)						
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

3.6. Ocena homogeniczności

3.6.1. Badanie *CANTATA-SU* i *Bataineh 2019*

Do analizy włączono 2 randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej KAN+MET względem GLI+MET. Wyniki z tych badań dla wspólnych punktów końcowych mogły by być potencjalnie meta-analizowane. Uznano jednak że wykonanie meta-analizy na podstawie wskazanych badań jest niezasadne z uwagi na niską homogeniczność badań *CANTATA-SU* i *Bataineh 2019*.

Badania różnią się między sobą m.in. w zakresie:

- ⊗ metodyki: podwójnie zaślepienie badanie *CANTATA-SU* i otwarte badanie *Bataineh 2019* (badanie oceniono odpowiednio na 5 pkt i 1 pkt w skali Jadad);
- ⊗ okresu obserwacji: 52-104 tygodnie w badaniu *CANTATA-SU* i jedynie 16 tygodni w badaniu *Bataineh 2019*;
- ⊗ liczebności grup: powyżej 480 chorych w grupach w badaniu *CANTATA-SU* i około 60-80 chorych w badaniu *Bataineh 2019*;
- ⊗ stosowanych dawek leków: w badaniu *CANTATA-SU* metforminę stosowano w dawce ≥ 2000 mg/dobę lub ≥ 1500 mg/dobę a GLI w dawce początkowej 1 mg do maksymalnej dawki 6 lub 8 mg; w badaniu *Bataineh 2019* GLI podawano w dawce 4 mg/dobę a MET w dawce 1500 mg/dobę.

3.6.2. Badanie *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. 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 7.
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) ⁴⁸ [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

⁴⁸ 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	PLC odpowiadające KAN. Dodatkowo: stabilna dawka MET i pochodnej sulfonylomocznika (glipizyd, gliburyd, glibenklamid, glimepiryd lub gliklazyd)			PLC podawane w objętościach odpowiadających LIR. Dodatkowo: glimepyrd w dawce 4 mg dziennie oraz metformina w dawce 2 g dziennie. Możliwa była redukcja dawki glimepyrydu do 2 mg dziennie, jeśli wymagały tego występujące zdarzenia niepożądane lub hipoglikemia.		Średnia
Wspólne punkty końcowe, definicja	Zmiana HbA _{1c} w tygodniu 26 oceniana była jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy.			Zmiana HbA _{1c} w tygodniu 26. oceniana była jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych oceniana była jako drugorzędowy punkt końcowy.		Wysoka
	Udokumentowane epizody hipoglikemii definiowane jako potwierdzone epizody biochemicznie (stężenie glukozy ≤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). Oceniano w czasie 52 tygodni.			Epizody hipoglikemii oceniano w badaniu na podstawie objawów oraz stężenia glukozy (<3,1 mmol/l). Duże epizody definiowano jako wymagające pomocy medycznej. Oceniano w czasie 26 tygodni.		Średnia
	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

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
Metodyka badania	Randomizacja	TAK			TAK		Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne			Podwójne zaślepienie dla PLC. Dla InsGLAR brak zaślepienia. Metformina i glimepyrd również były podawane bez zaślepienia.		Średnia
	Liczba ośrodków	85 ośrodków			107 ośrodków		Wysoka
	Ocena w skali Jadad	5/5			3/5		Średnia
	Okres obserwacji	Do 52. tygodnia (dwie fazy podwójnie zaślepione 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

3.7. 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* [APD Invokana®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.3.2 i 3.2.2;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.10).

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

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

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (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 występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR).

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** (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*, *CANTATA-MSU* oraz analiz przedstawionych w publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) i błędu standardowego (SE) oraz różnicy średnich wraz z 95% CI po statystycznym dostosowaniu do czynników zakłócających (LSMD). 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**) 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 pierwszorzędnego 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). Analiza wrażliwości dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu *CANTATA-SU* została wykonana przez autorów badania metodą MMRM (metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym).

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

W przypadku programu badawczego *CANVAS* i badania *CVD-REAL*, dla uwzględnionych w raporcie punktów końcowych przedstawiono wskazane przez autorów publikacji wartości parametru **HR** (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 8.
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.

3.9. Ocena skuteczności KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania *CANTATA-SU* i *Bataineh 2019*

Analizę skuteczności KAN+MET względem GLI+MET przeprowadzono na podstawie badania *CANTATA-SU* (*Cefalu 2013, Leiter 2015*). Do analizy włączono też publikację *Leiter 2016* w której przedstawiano analizę *post-hoc* do danych z badania *CANTATA-SU* dotyczącą wpływu porównywanych terapii na jednoczesną redukcję poziomu HbA_{1c} i zmniejszenie masy ciała oraz publikację *Patel 2016*, w której przedstawiano analizę *post-hoc* do danych z badania *CANTATA-SU* dotyczącą oceny wskaźników jakości związanych z cukrzycą (tj. kontrola glikemii, ciśnienie krwi, BMI i masa ciała).

W niniejszym rozdziale przedstawiono także analizę skuteczności KAN+MET względem GLI+MET na podstawie wyników badania *Bataineh 2019*.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ stężenie HbA_{1c};
- ⊗ zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych;
- ⊗ stężenie FBG;
- ⊗ masa ciała i BMI;
- ⊗ jednoczesna redukcja stężenia HbA_{1c} i masy ciała względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych;
- ⊗ parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu;
- ⊗ parametry dotyczące stężenia lipidów i insuliny;
- ⊗ stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów;
- ⊗ stosowanie leków przeciwdziałających nadciśnieniu;
- ⊗ zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.9.1. Stężenie HbA_{1c}

3.9.1.1. 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 statystycznie⁴⁹.

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

⁴⁹ 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

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.

Tabela 9.
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 PP ⁵⁰								
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)

*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 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

⁵⁰ populacja zgodna z protokołem badania

^^analiza metodą MMRM (metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym)

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

Tabela 10.
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)

*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*

3.9.1.2. Średnie stężenie HbA_{1c}

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie stężenie HbA_{1c} było niższe w grupie stosującej KAN+MET (7,68%) niż w grupie GLI+MET (7,76%). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 11.
Średnie stężenie HbA_{1c} – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Bataineh 2019</i>	Stężenie HbA _{1c} [%]	16 tyg.	7,68 (1,23)	74	7,76 (1,31)	56	-0,08 (-0,52; 0,36)	NIE

3.9.1.3. 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.

Dobra kontrola glikemii definiowana jako stężenie HbA_{1c} wynoszące poniżej 8% w czasie 104 tygodni leczenia występowała częściej w grupie badanej (około 84% chorych) niż w grupie kontrolnej (około 76% chorych), a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść terapii KAN. Natomiast słaba kontrola glikemii czyli HbA_{1c} wynoszące powyżej 9% odnotowano w badaniu istotnie statycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno w czasie 52 tygodni obserwacji jak i 104 tygodni.

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.

Wyniki analizy *post-hoc* przedstawione w publikacji *Patel 2016* wskazują, że dobra kontrola glikemii występowała w badaniu w obu rozpatrywanych okresach obserwacji istotnie statycznie częściej w przypadku grupy badanej niż kontrolnej. Słabą kontrolę glikemii czyli stężenie HbA_{1c} powyżej 9% odnotowano zaś częściej w grupie kontrolnej niż badanej, a różnice między grupami dla oceny po 52 i 104 tygodniach obserwacji były istotne statystycznie na korzyść terapii KAN.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 12.
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
CANTATA-SU (Patel 2016)***	HbA _{1c} <8,0% (dobra kontrola)	0.-52. tyg.	428 (88,6)*	483	407 (84,4)	482	1,43 (0,99; 2,08)	0,04 (-0,001; 0,08)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	405 (83,9)		366 (75,9)		1,65 (1,20; 2,27)	0,08 (0,03; 0,13)	13 (8; 34)	TAK
	HbA _{1c} >9,0% (słaba kontrola)	0.-52. tyg.	9 (1,9)		20 (4,1)*		0,44 (0,20; 0,97)	-0,02 (-0,04; -0,001)	50 (25; 1000)	TAK
		0.-104. tyg.	12 (2,5)		26 (5,4)**		0,45 (0,22; 0,90)	-0,03 (-0,05; -0,005)	34 (20; 200)	TAK

*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

***analiza *post-hoc*

Tabela 13.
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

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 (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
CANTATA-SU (Patel 2016)***	HbA _{1c} <8,0% (dobra kontrola)	0.-52. tyg.	432 (89,1)*	485	407 (84,4)	482	1,50 (1,03; 2,19)	0,05 (0,004; 0,09)	20 (12; 250)	TAK
		0.-104. tyg.	410 (84,5)*		366 (75,9)		1,73 (1,25; 2,39)	0,09 (0,04; 0,14)	12 (8; 25)	TAK
	HbA _{1c} >9,0% (słaba kontrola)	0.-52. tyg.	8 (1,6)*		20 (4,1)*		0,39 (0,17; 0,89)	-0,02 (-0,05; -0,004)	50 (20; 250)	TAK
		0.-104. tyg.	9 (1,9)		26 (5,4)**		0,33 (0,15; 0,72)	-0,04 (-0,06; -0,01)	25 (17; 100)	TAK

*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*

***analiza *post-hoc*

3.9.2. 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 14.
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)		0.-104. tyg.	-1,1 (0,06)***	483 [^]	-0,6 (0,06)***	482 [^]	-0,5 (-0,7; -0,3)	TAK
	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl]		-19,3 (b/d)	483 [^]	-10,6 (b/d)	482 [^]	-8,8 (b/d)	b/d

*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 15.
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)		0.-104. tyg.	-1,3 (0,06)***	485 [^]	-0,6 (0,06)***	482 [^]	-0,7 (-0,9; -0,4)	TAK
	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl]		-22,5 (b/d)	485 [^]	-10,6 (b/d)	482 [^]	-12,0 (b/d)	b/d

*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

3.9.3. FBG

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie stężenie FBG było niższe w grupie stosującej KAN+MET niż w grupie GLI+MET. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 16.
Średnie stężenie FBG – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Bataineh 2019</i>	Stężenie FBG [mg/dl]	16 tyg.	152,45 (42,34)	74	172,87 (58,92)	56	-20,42 (-38,62; -2,22)	TAK

3.9.4. Masa ciała i BMI

3.9.4.1. 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, Leiter 2016^^, Patel 2016^^)		0.-104. tyg.	-3,6 (0,2)	479	0,8 (0,2)	478	-4,3 (-4,8; -3,8)	TAK
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

*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

^^analiza *post-hoc*

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, Leiter 2016^^, Patel 2016^^)		0.-104. tyg.	-3,6 (0,2)	480	0,8 (0,2)	478	-4,4 (-4,9; -3,9)	TAK
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

*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

^^analiza *post-hoc*

3.9.4.2. Określone BMI i utarta masy ciała

W badaniu *CANTATA-SU* zarówno w czasie 52 jak i 104 tygodni obserwacji częstość występowania BMI ≤ 30 kg/m² była istotnie statystycznie większa u chorych stosujących KAN (dotyczy obu ocenianych dawek KAN) niż w grupie GLI+MET.

Co więcej wyniki analizy przedstawione w publikacji *Patel 2016* wskazują, że w przypadku obu dawek KAN zarówno po 52 tygodniach obserwacji jak i po 104 tygodniach obserwacji wykazano większy odsetek chorych otyłych lub z nadwagą u których odnotowano utratę masy ciała o $\geq 4,5$ kg względem wartości początkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 19.
Częstość występowania określonego BMI i utarty masy ciała – 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 (Patel 2016)*	BMI ≤30 kg/m ²	0.-52. tyg.	277 (57,3)**	483	226 (46,9)	482	1,52 (1,18; 1,96)	0,10 (0,04; 0,17)	10 (6; 25)	TAK
		0.-104. tyg.	277 (57,3)		227 (47,1)		1,51 (1,17; 1,95)	0,10 (0,04; 0,17)	10 (6; 25)	TAK
	BMI ≥25 kg/m ² na początku badania i utrata masy ciała względem wartości początkowych ≥4,5 kg	0.-52. tyg.	131 (27,1)		34 (7,1)**		4,90 (3,28; 7,33)	0,20 (0,15; 0,25)	5 (4; 7)	TAK
		0.-104. tyg.	134 (27,7)**		38 (7,9)**		4,49 (3,05; 6,60)	0,20 (0,15; 0,25)	5 (4; 7)	TAK

*analiza *post-hoc*

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

Tabela 20.
Częstość występowania określonego BMI i utarty masy ciała – 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 (Patel 2016)*	BMI ≤30 kg/m ²	0.-52. tyg.	269 (55,5)**	485	226 (46,9)	482	1,41 (1,10; 1,82)	0,09 (0,02; 0,15)	12 (7; 50)	TAK
		0.-104. tyg.	266 (54,8)		227 (47,1)		1,36 (1,06; 1,76)	0,08 (0,01; 0,14)	13 (8; 100)	TAK
	BMI ≥25 kg/m ² na początku badania i utrata masy ciała względem wartości początkowych ≥4,5 kg	0.-52. tyg.	168 (34,6)		34 (7,1)**		6,98 (4,70; 10,37)	0,28 (0,23; 0,32)	4 (4; 5)	TAK
		0.-104. tyg.	168 (34,6)		38 (7,9)**		6,19 (4,23; 9,06)	0,27 (0,22; 0,32)	4 (4; 5)	TAK

*analiza *post-hoc*

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

3.9.5. Jednoczesna redukcja stężenia HbA_{1c} i masy ciała względem wartości początkowych

W publikacji *Leiter 2016* analizowano częstość występowania kontroli glikemii u chorych uczestniczących w badaniu *CANTATA-SU* tzn. jednoczesnej redukcji stężenia HbA_{1c} i masy ciała.

W przypadku obu ocenianych dawek KAN zarówno po 52 jak i po 104 tygodniach obserwacji wykazano, że jednoczesna redukcja stężenia HbA_{1c} i masy ciała występowała zdecydowanie częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść KAN. Niskie wartości parametru NNT wynoszące 2-3 wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 21.
Jednoczesna redukcja stężenia HbA_{1c} i masy ciała – 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 (Leiter 2016 [^])	Jednoczesna redukcja stężenia HbA _{1c} i masy ciała	0.-52. tyg.	346 (72,4)	478	127 (26,8)	474	7,16 (5,38; 9,53)	0,46 (0,40; 0,51)	3 (2; 3)	TAK
		0.-104. tyg.	313 (65,5)		127 (26,8)		5,18 (3,93; 6,84)	0,39 (0,33; 0,45)	3 (3; 4)	TAK

[^]analiza *post-hoc*

Tabela 22.
Jednoczesna redukcja stężenia HbA_{1c} i masy ciała – 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 (Leiter 2016 [^])	Jednoczesna redukcja stężenia HbA _{1c} i masy ciała	0.-52. tyg.	372 (78,5)	474	127 (26,8)	474	9,96 (7,39; 13,44)	0,52 (0,46; 0,57)	2 (2; 3)	TAK
		0.-104. tyg.	337 (71,1)		127 (26,8)		6,72 (5,06; 8,93)	0,44 (0,39; 0,50)	3 (2; 3)	TAK

[^]analiza *post-hoc*

3.9.6. 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 23.

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

*podgrupa chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała

**wskazane przez autorów publikacji

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

Tabela 24.

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

*podgrupa chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała

**wskazane przez autorów publikacji

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

3.9.7. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu

3.9.7.1. 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 25.

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^^

*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 26.
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^^

*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)

3.9.7.2. Docelowe ciśnienie krwi

Docelowe ciśnienie krwi wynoszące poniżej 140/90 mmHg jest zalecane u chorych na cukrzycę, gdyż redukcja ciśnienia u chorych z nadciśnieniem może poprawić wskaźniki sercowo-naczyniowe jak i parametry dotyczące przeżycia. W badaniu *CANTATA-SU* w czasie 52 tygodni obserwacji istotnie większy odsetek chorych stosujących KAN (obie dawki) osiągnął wartości docelowe ciśnienia krwi w porównaniu do grupy kontrolnej. Dla dawki KAN 300 mg różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej także dla 104 tygodni obserwacji.

Należy przy tym zauważyć iż według autorów badania chorzy w grupie kontrolnej częściej stosowali leki przeciwdziałające nadciśnieniu tj. beta-blokery, blokery kanału wapniowego) niż chorzy w grupach badanych [Patel 2016].

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 27.
Częstość występowania docelowego ciśnienia krwi – 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 (Patel 2016)*	Ciśnienie krwi <140/90 mm Hg	0.-52. tyg.	404 (83,6)**	483	353 (73,2)**	482	1,87 (1,36; 2,56)	0,10 (0,05; 0,16)	10 (7; 20)	TAK
		0.-104. tyg.	384 (79,5)**		358 (74,3)**		1,34 (0,99; 1,82)	0,05 (-0,0008; 0,11)	n/d	NIE

*analiza *post-hoc*

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

Tabela 28.
Częstość występowania docelowego ciśnienia krwi – 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 (Patel 2016)*	Ciśnienie krwi <140/90 mm Hg	0.-52. tyg.	414 (85,4)	485	353 (73,2)**	482	2,13 (1,54; 2,94)	0,12 (0,07; 0,17)	9 (6; 15)	TAK
		0.-104. tyg.	408 (84,1)**		358 (74,3)**		1,84 (1,34; 2,52)	0,10 (0,05; 0,15)	10 (7; 20)	TAK

*analiza *post-hoc*

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

3.9.8. Parametry dotyczące stężenia lipidów

3.9.8.1. 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 29.

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**

*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 30.
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 (Leiter 2015)	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [mg/dl]	0.-104. tyg.	0,7 (5,0)	462	5,8 (5,0)	467	-5,10*** (b/d)	n/o
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 [mol/mol]	0.-52. tyg.	0,25 (0,04)	456	0,05 (0,04)	460	0,20*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mmol/l]	0.-104. tyg.	0,24 (0,04)	456	0,06 (0,04)	461	0,18*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mg/dl]		9,4 (1,4)	456	2,3 (1,4)	461	7,10*** (b/d)	n/o
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [%]	0.-52. tyg.	9,0 (0,8)	460	0,3 (0,8)	465	8,6 (6,7; 10,6)	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**
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

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

*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)

3.9.8.2. Średnie stężenie trójglicerydów i cholesterolu LDL/HDL

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie stężenie trójglicerydów było niższe w grupie stosującej KAN+MET niż w grupie GLI+MET. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. Średnie stężenie cholesterolu LDL i HDL było natomiast wyższe w grupie badanej niż kontrolnej. Różnica między grupami w przypadku stężenia cholesterolu LDL była istotna statystycznie (na niekorzyść grupy badanej).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Średnie stężenie trójglicerydów i cholesterolu LDL/HDL – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Bataineh 2019</i>	Stężenie trójglicerydów [mg/dl]	16 tyg.	175,27 (48,32)	74	192,41 (51,83)	56	-17,14 (-34,62; 0,34)	NIE
	Stężenie cholesterolu LDL [mg/dl]		142,58 (35,43)		128,40 (32,48)		14,18 (2,45; 25,91)	TAK
	Stężenie cholesterolu HDL [mg/dl]		44,57 (7,51)		42,52 (12,72)		2,05 (-1,70; 5,80)	NIE

3.9.9. 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 32.

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

Tabela 33.

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

3.9.10. Stosowanie leków przeciwdziałających nadciśnieniu

W badaniu *CANTATA-SU* dla obu ocenianych dawek KAN nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości stosowania leków przeciwdziałających nadciśnieniu, innych niż beta-blokery, leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, blokery kanału wapniowego.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 34.
Częstość stosowania leków przeciwdziałających nadciśnieniu – 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 (Patel 2016)*	Stosowanie leków przeciwdziałających nadciśnieniu**	0.-104. tyg.	12 (2,5)	483	12 (2,5)	482	1,00 (0,44; 2,24)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	NIE

*analiza *post-hoc*

**inne niż beta-blokery, leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, blokery kanału wapniowego

Tabela 35.
Częstość stosowania leków przeciwdziałających nadciśnieniu – 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 (Patel 2016)*	Stosowanie leków przeciwdziałających nadciśnieniu**	0.-104. tyg.	15 (3,1)	485	12 (2,5)	482	1,25 (0,58; 2,70)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

*analiza *post-hoc*

**inne niż beta-blokery, leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, blokery kanału wapniowego

3.9.11. 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 36.

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

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

Tabela 37.

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

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

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

Wyniki z badania CANTATA-D2 opracowano na podstawie danych z publikacji Scherthaner 2013 (wraz z suplementem i erratą), publikacji Traina 2014 w której zamieszczono m.in. dodatkowe dane dotyczące oceny jakości życia w badaniu CANTATA-D2 oraz danych z publikacji Bailey 2014 w której przedstawiano analizę *post-hoc* do danych z badania CANTATA-D2 dotyczącą występowania indywidualnych i złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą (zalecanych między innymi przez ADA i zatwierdzonych przez Krajowe Forum Jakości).

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;
- ⊗ masa ciała i BMI;
- ⊗ parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu;
- ⊗ parametry dotyczące stężenia lipidów;
- ⊗ złożone wskaźniki jakości związane z cukrzycą;
- ⊗ jakość życia zależna od masy ciała;
- ⊗ satysfakcja związana ze stanem zdrowia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Stężenie HbA_{1c}

3.10.1.1. 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 38.
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 (Scherthaner 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 (Scherthaner 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 (Scherthaner 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

*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

3.10.1.2. Określone 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.

Według danych przedstawionych w publikacji *Bailey 2014* dobra kontrola glikemii tj. stężenie HbA_{1c} wynoszące poniżej 8,0% odnotowano w badaniu istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (85%) niż kontrolnej (66%). Niska wartość parametru NNT (tj. 6) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Należy zauważyć że słaba kontrola glikemii została odnotowana jedynie u 1,9% chorych stosujących KAN i aż u 8,5% chorych stosujących terapię SITA+MET+SU. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania określonego 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 (Scherthner 2013, Bailey 2014 [^])	HbA _{1c} <7%	52 tyg.	178 (47,6)	374**	129 (35,3)	365**	1,66 (1,24; 2,23)	0,12 (0,05; 0,19)	9 (6; 20)	TAK
CANTATA-D2 (Scherthner 2013)	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
CANTATA-D2 (Bailey 2014) [^]	HbA _{1c} <9% (słaba kontrola)***		7 (1,9)	374**	31 (8,5)	365**	0,21 (0,09; 0,47)	-0,07 (-0,10; -0,03)	15 (10; 34)	TAK
	HbA _{1c} <8% (dobra kontrola)***		318 (85,0)		241 (66,0)		2,92 (2,04; 4,18)	0,19 (0,13; 0,25)	6 (4; 8)	TAK

*odsetek nieznacznie (o 0,1%) różni się od przedstawionego w publikacji, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności

**dane dla populacji LOCF

***według definicji wskaźników jakości związanych z cukrzycą wg HEDIS (zbiór danych i informacji dotyczących efektywności zdrowotnej)

[^]analiza *post-hoc*

3.10.2. 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 40.
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 (Schernthaler 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***

*SE odczytano z wykresu

**dane z publikacji EMA 2013

***wartość/informacja przedstawiona przez autorów badania

3.10.3. 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 41.
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

*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

3.10.4. Masa ciała i BMI

3.10.4.1. 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 42.
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 (Scherthaner 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***

*SE odczytano z wykresu

**dane z publikacji EMA 2013

***wartość/informacja przedstawiona przez autorów badania

3.10.4.2. Określone BMI

W badaniu *CANTATA-D2* BMI <30 kg/m² w czasie 52 tygodni okresu obserwacji odnotowano u 16,3% chorych stosujących KAN w ramach terapii trójelkowej i jedynie u 6,5% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Co więcej istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących KAN niż w grupie kontrolnej odnotowano w czasie 52 tygodni leczenia utratę masy ciała względem wartości początkowych >4,5 kg przy BMI ≥25 kg/m².

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 43.
Częstość występowania określonego BMI

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 (Bailey 2014 [^])	BMI <30 [kg/m ²]	52 tyg.	61 (16,3)	375*	24 (6,5)	367*	2,78 (1,69; 4,56)	0,10 (0,05; 0,14)	10 (8; 20)	TAK
	BMI ≥25 [kg/m ²] i utrata masy ciała względem wartości początkowych >4,5 kg		203 (54,1)		163 (44,4)		1,48 (1,11; 1,97)	0,10 (0,03; 0,17)	10 (6; 34)	TAK

*dane dla populacji LOCF

[^]analiza *post-hoc*

3.10.5. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu

3.10.5.1. 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 44.

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*

*wartość/informacja wskazana przez autorów publikacji

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

3.10.5.2. Określone ciśnienie krwi

W czasie 52 tygodni obserwacji w badaniu *CANTATA-D2* docelowe wartości ciśnienia krwi tj. <140/90; <140/80 i <130/80 mmHg występowały częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami dla wszystkich 3 wartości ciśnienia krwi była istotna statystycznie na korzyść KAN, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 45.
Częstość występowania określonego ciśnienia krwi

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 (Bailey 2014 [^])	Ciśnienie krwi <140/90 mm Hg	52 tyg.	317 (84,5)	375*	264 (71,9)	367*	2,13 (1,49; 3,06)	0,13 (0,07; 0,18)	8 (6; 15)	TAK
	Ciśnienie krwi <140/80 mm Hg		234 (62,4)		177 (48,2)		1,78 (1,33; 2,39)	0,14 (0,07; 0,21)	8 (5; 15)	TAK
	Ciśnienie krwi <130/80 mm Hg		200 (53,3)		141 (38,4)		1,83 (1,37; 2,45)	0,15 (0,08; 0,22)	7 (5; 13)	TAK

*dane dla populacji LOCF

[^]analiza *post-hoc*

3.10.6. Parametry dotyczące stężenia lipidów

3.10.6.1. 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 46.
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 (Schernthaner 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

*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)

3.10.6.2. Określone stężenie cholesterolu LDL

Po 52 tygodniach leczenia stężenie cholesterolu LDL wynoszące <100 mg/dl odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 47.
Częstość występowania określonego stężenia cholesterolu LDL

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> (Bailey 2014 [^])	Cholesterol LDL <100 mg/dl	52 tyg.	174 (47,9)	363*	192 (54,4)	353*	0,77 (0,58; 1,04)	-0,06 (-0,14; 0,01)	NIE

*dane dla populacji LOCF

[^]analiza *post-hoc*

3.10.7. Złożone wskaźniki jakości związane z cukrzycą

W publikacji *Bailey 2014* analizowano częstość występowania w badaniu *CANTATA-D2* złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą. Należy zauważyć iż jednoczesne występowanie docelowych wartości hemoglobiny glikowanej, ciśnienia krwi i cholesterolu LDL dla każdego z rozpatrywanych w badaniu połączeń odnotowano częściej w grupie stosującej KAN niż w grupie kontrolnej. Co więcej w przypadku 3 analizowanych kombinacji wskaźników (w tym dla HbA_{1c} <7%, ciśnienie krwi <130/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl) różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAN.

Chociaż odsetki chorych osiągających złożone wskaźniki jakości związane z cukrzycą nie wydają się duże to należy pamiętać że częstość występowania cukrzycy typu 2 jest bardzo duża więc wskazane odsetki moga przekładać się na poprawę wyników leczenia cukrzycy u znacznej liczby chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 48.
Częstość występowania złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą

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				
Złożone wskaźniki jakości związane z cukrzycą										
CANTATA-D2 (Bailey 2014[^])	HbA_{1c} <7%, ciśnienie krwi <130/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl, n (%)	52 tyg.	57 (15,7)	363*	31 (8,8)	353*	1,93 (1,22; 3,08)	0,07 (0,02; 0,12)	15 (9; 50)	TAK
	HbA_{1c} <7%, ciśnienie krwi <140/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl, n (%)		60 (16,5)		41 (11,6)		1,51 (0,98; 2,31)	0,05 (-0,002; 0,10)	n/d	NIE
	HbA_{1c} <8%, ciśnienie krwi <140/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl, n (%)		101 (27,8)		72 (20,4)		1,50 (1,06; 2,13)	0,07 (0,01; 0,14)	15 (8; 100)	TAK
	HbA_{1c} <8%, ciśnienie krwi <140/90 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl, n (%)		129 (35,5)		98 (27,8)		1,43 (1,04; 1,97)	0,08 (0,01; 0,15)	13 (7; 100)	TAK

*dane dla populacji LOCF

[^]analiza *post-hoc*

3.10.8. Kwestionariusz IWQOL-Lite

W publikacji *Traina 2014* analizowano dane dotyczące jakości życia zależnej od masy ciała. Ocenę przeprowadzono za pomocą kwestionariusza IWQOL-Lite. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania poprawy lub braku poprawy wyniku kwestionariusza IWQOL-Lite.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe

Tabela 49.
Częstość występowania poprawy całkowitego wyniku IWQOL-Lite

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 (Traina 2014)	Poprawa całkowitego wyniku IWQOL-Lite	52 tyg.	63 (39,9)	158	52 (37,1)	140	1,12 (0,70; 1,79)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
	Brak poprawy całkowitego wyniku IWQOL-Lite		95 (60,1)		88 (62,9)		0,89 (0,56; 1,42)	-0,03 (-0,14; 0,08)	

3.10.9. Kwestionariusz CHES-Q

W publikacji *Traina 2014* analizowano dane dotyczące satysfakcji chorych związanej ze stanem zdrowia fizycznego i emocjonalnego na podstawie wyników kwestionariusza CHES-Q. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania poprawy lub braku poprawy wyniku kwestionariusza CHES-Q.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe

Tabela 50.
Częstość występowania poprawy całkowitego wyniku IWQOL-Lite

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) +MET+SU		SITA+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
CHES-Q domena fizyczna									
CANTATA-D2 (Traina 2014)	Poprawa wyniku CHES-Q	52 tyg.	108 (46,6)	232	75 (38,1)	197	1,42 (0,96; 2,08)	0,08 (-0,01; 0,18)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) +MET+SU		SITA+MET+SU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	Brak poprawy wyniku CHES-Q		124 (53,4)		122 (61,9)		0,71 (0,48; 1,04)	-0,08 (-0,18; 0,01)	
CHES-Q domena psychiczna									
CANTATA-D2 (Traina 2014)	Poprawa wyniku CHES-Q	52 tyg.	77 (47,0)	164	58 (41,1)	141	1,27 (0,80; 2,00)	0,06 (-0,05; 0,17)	NIE
	Brak poprawy wyniku CHES-Q		87 (53,0)		83 (58,9)		0,79 (0,50; 1,24)	-0,06 (-0,17; 0,05)	

3.11. 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;
- ⊗ 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.

3.11.1. Stężenie HbA_{1c}

3.11.1.1. 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 51.
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

*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 52.
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

*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)

3.11.1.2. 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 53.

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

Tabela 54.

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

3.11.2. 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 55.
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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

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

***wartość SE odczytana z wykresu

Tabela 56.
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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

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

***wartość SE odczytana z wykresu

3.11.3. 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 57.
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

*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 58.
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

*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

3.11.4. 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 59.
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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

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

***wartość SE odczytana z wykresu

Tabela 60.
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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

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

***wartość SE odczytana z wykresu

3.11.5. 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 w 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 61.

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***

*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 62.

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***

*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

3.11.6. 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 63.

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
Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	1,5 (1,8)	2,9 (1,9)	-1,4 (-6,1; 3,3)*	NIE			
	52 tyg.	2,5 (2,1)	3,9 (2,1)	-1,5 (-6,9; 3,9)*	NIE			

*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 64.
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

*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)

3.11.7. 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 65.

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				
<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>	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

Tabela 66.

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				
<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>	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

3.12. 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.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Stężenie HbA_{1c}

3.12.1.1. 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 67.

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 CANTATA-MSU (Wilding 2013)					Badanie Russell-Jones 2009					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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**wartość SE odczytana z wykresu

Tabela 68.

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 CANTATA-MSU (Wilding 2013)					Badanie Russell-Jones 2009					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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**wartość SE odczytana z wykresu

3.12.1.2. 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 69.

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)		

*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 70.

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		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%	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)		

*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

3.12.2. 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 71.

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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**obliczone na podstawie wartości SEM wskazanej przez autorów badania

***MD na podstawie obliczeń własnych

Tabela 72.

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

Punkt końcowy	Badanie CANTATA-MSU (Wilding 2013)					Badanie Russell-Jones 2009					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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**obliczone na podstawie wartości SEM wskazanej przez autorów badania

***MD na podstawie obliczeń własnych

3.13. Ocena skuteczności KAN+MET i/lub +GLIK na podstawie wyników badania SITA-CANA

Analizę skuteczności KAN+MET i/lub +GLIK przeprowadzono na podstawie badania obserwacyjnego jednoramiennego SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018).

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ stężenie HbA_{1c};
- ⊗ zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych;
- ⊗ masa ciała, BMI i obwód w pasie;
- ⊗ zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania nerek;
- ⊗ zmiana parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe;
- ⊗ zmiana indeksu stłuszczenia wątroby.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Stężenie HbA_{1c}

3.13.1.1. Docelowe stężenie HbA_{1c}

Główną badaną zmienną w badaniu SITA-CANA był odsetek chorych, którzy osiągnęli dobrą kontrolę glikemii (HbA_{1c} <7%) pod koniec badania. W badaniu częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7% po 26 tyg. leczenia wynosiła 42,0%.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 73.
Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c}

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET i/lub +GLIK	
			n (%)	N
SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	HbA _{1c} <7%	26 tyg.	21 (42,0)	50

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

Po 26 tygodniach obserwacji w populacji ogółem nastąpiła istotna zmiana (obniżenie) stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych z 8,0% do 7,1%.

Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych była także istotna w przypadku chorych z umiarkowaną jak i słabą kontrolą glikemii na początku badania.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 74.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Ogółem ⁵¹								
SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	Zmiana stężenia HbA _{1c} [%]względem wartości początkowych	26 tyg.	8,0 (0,6)	50	7,1 (0,6)	50	-0,9 (2,2)	TAK p=0,005
Chorzy z umiarkowaną kontrolą glikemii na początku badania ^{^#}								
SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	Zmiana stężenia HbA _{1c} [%]względem wartości początkowych	26 tyg.	b/d	36	b/d	36	-0,83 (0,35)**	TAK p<0,005
Chorzy ze słabą kontrolą glikemii na początku badania [#]								
SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	Zmiana stężenia HbA _{1c} [%]względem wartości początkowych	26 tyg.	b/d	14	b/d	14	-1,1 (0,22)**	TAK p <0,005

*p-wartość podana w publikacji

**podane w publikacji

[^]HbA_{1c} 7,5-8,4%

[#]analiza eksploracyjna

⁵¹ W podgrupie chorych leczonych gliklazidem na początku badania wystąpił spadek stężenia HbA_{1c} o 0,91% względem wartości początkowej.

3.13.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych

W badaniu *SITA-CANA* nastąpiła istotna redukcja stężenia FPG po 26 tyg. leczenia KAN względem wartości początkowych.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 75.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SITA-CANA</i> (Garcia de Lucas 2018)	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl]	26 tyg.	169,7 (34,2)	50	133,8 (25,2)	50	-35,9 (86,4)	TAK p=0,005

*p-wartość podana w publikacji

3.13.3. Masa ciała, BMI i obwód w pasie

3.13.3.1. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

W badaniu *SITA-CANA* nastąpiła istotna redukcja masy ciała po 26 tyg. leczenia KAN względem wartości początkowych

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 76.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SITA-CANA</i> (Garcia de Lucas 2018)	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	26 tyg.	85,9 (12,0)	50	82,0 (11,9)	50	-3,9 (10,0)	TAK p=0,008

*p-wartość podana w publikacji

3.13.3.2. BMI

W badaniu *SITA-CANA* nastąpiła znamienna redukcja BMI po 26 tyg. leczenia KAN względem wartości początkowych

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 77.
Zmiana BMI względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SITA-CANA</i> (Garcia de Lucas 2018)	Zmiana BMI względem wartości początkowych [kg/m ²]	26 tyg.	31,83 (3,9)	50	30,5 (4,7)	50	-1,33 (4,0)	TAK p=0,022

*p-wartość podana w publikacji

3.13.3.3. Obwód w pasie

W badaniu *SITA-CANA* u chorych stosujących KAN nastąpiła istotna redukcja obwodu w pasie po 26 tyg. leczenia względem wartości początkowych

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 78.
Zmiana obwodu w pasie względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SITA-CANA</i> (Garcia de Lucas 2018)	Zmiana obwodu w pasie względem wartości początkowych [cm]	26 tyg.	107,3 (16,0)	50	101,9 (16,0)	50	-5,4 (10,9)	TAK p=0,001

*p-wartość podana w publikacji

3.13.4. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu

W badaniu *SITA-CANA* u chorych stosujących KAN nastąpiła istotna redukcja skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych, rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych i pulsu względem wartości początkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 79.

Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych								
<i>SITA-CANA</i> (Garcia de Lucas 2018)	Skurczowe ciśnienie krwi [mmHg]	26 tyg.	128,8 (13,0)	50	123,5 (9,6)	50	-5,3 (12,7)	TAK p=0,005
	Rozkurczowe ciśnienie krwi [mmHg]		76,4 (9,5)		72,0 (7,7)		-4,4 (10,6)	TAK p=0,005
	Puls [liczba uderzeń/minutę]		76,7 (7,5)		72,0 (3,6)		-4,7 (11,3)	TAK p=0,005

*p-wartość podana w publikacji

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

W badaniu *SITA-CANA* po 26 tyg. leczenia KAN nastąpiła istotna redukcja stężenia trójglicerydów i stosunku cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 80.

Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych								
<i>SITA-CANA</i> (Garcia de Lucas 2018)	Trójglicerydy [mg/dl]	26 tyg.	176,1 (86,8)	50	134,1 (48,5)	50	-42,0 (101,0)	TAK p=0,005
	Cholesterol LDL/HDL [mg/dl]		2,24 (32,4)		1,90 (21,2)		-0,34 (0,82)	TAK p=0,005

*p-wartość podana w publikacji

3.13.6. Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania nerek

W badaniu *SITA-CANA* po 26 tyg. terapii KAN nastąpiła redukcja parametrów dotyczących funkcjonowania nerek względem wartości początkowych takich jak kreatynina w surowicy, kwas moczowy, czy stosunek albuminy do kreatyniny w moczu. Wśród wymienionych parametrów jedynie zmiana stężenia kwasu moczowego względem wartości początkowych była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 81.
Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania nerek względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania nerek względem wartości początkowych								
<i>SITA-CANA</i> (García de Lucas 2018)	Kreatynina w surowicy [mg/dl]	26 tyg.	0,84 (0,2)	50	0,81 (0,2)	50	-0,03 (0,1)	NIE p=0,066
	GFR, CKD-EPI [ml/min/1,73 m ²]		84,6 (16,7)		87,3 (15,3)		2,7 (11,2)	NIE p=0,095
	Kwas moczowy [mg/dl]		5,3 (1,1)		4,8 (1,0)		-0,5 (1,4)	TAK p=0,013
	Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu [mg/g]		34,1 (9,9)		8,3 (17,4)		-25,8 (96,6)	NIE p=0,065

*p-wartość podana w publikacji

3.13.7. Zmiana parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe

W badaniu *SITA-CANA* po 26 tyg. leczenia KAN nastąpiła znamienna statystycznie redukcja parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe względem wartości początkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 82.
Zmiana parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)</i>	Zmiana parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe (<i>Badanie REGICOR</i>) względem wartości początkowych	26 tyg.	24,2 (35,5)	50	22,0 (26,5)	50	-2,2** (b/d)	TAK p<0,005

*p-wartość podana w publikacji

**różnica średnich obliczona samodzielnie na podstawie wartości wskazanych przez autorów badania

3.13.8. Zmiana indeksu stłuszczenia wątroby

W badaniu *SITA-CANA* po 26 tyg. obserwacji u chorych stosujących KAN nastąpiła istotna redukcja indeksu stłuszczenia wątroby względem wartości początkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 83.

Zmiana indeksu stłuszczenia wątroby względem wartości początkowych

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)</i>	Zmiana indeksu stłuszczenia wątroby (FLI) względem wartości początkowych	26 tyg.	79,0 (22,7)	50	68,7 (24,0)	50	-10,3** (b/d)	TAK p<0,005

*p-wartość podana w publikacji

**różnica średnich obliczona samodzielnie na podstawie wartości wskazanych przez autorów badania

3.14. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania CANTATA-SU i Bataineh 2019

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badania CANTATA-SU (publikacje Cefalu 2013 oraz Leiter 2015). Do analizy włączono także publikację Patel 2016, w której przedstawiano analizę *post-hoc* do danych z badania CANTATA-SU.

W niniejszym rozdziale przedstawiono także analizę bezpieczeństwa KAN+MET względem GLI+MET na podstawie wyników badania Bataineh 2019.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony;
- ⊗ zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane;
- ⊗ epizody hipoglikemii;
- ⊗ parametry związane z funkcjonowaniem nerek;
- ⊗ ocena parametrów laboratoryjnych.

W badaniu CANTATA-SU 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 [Higgins 2019] 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.

W badaniu *CANTATA-SU* w obu rozpatrywanych okresach obserwacji nie odnotowano także znamienych statystycznie różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania zgonów z powodu choroby sercowo-naczyniowej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 84.
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)*		2 (0,4)**		1,50 (0,25; 9,02)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
CANTATA-SU (Patel 2016) [^]	Zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej	0.-52. tyg.	2 (0,4)	483	1 (0,2)	482	2,00 (0,18; 22,13)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
		0.-104. tyg.	5 (1,0)		2 (0,4)		2,51 (0,48; 13,00)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE

*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

[^]analiza *post-hoc*

Tabela 85.
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)***		2 (0,4)**		1,49 (0,25; 8,98)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
CANTATA-SU (Patel 2016) [^]	Zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej	0.-52. tyg.	0 (0,0)	485	1 (0,2)	482	0,13 (0,00; 6,78)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
		0.-104. tyg.	0 (0,0)		2 (0,4)		0,13 (0,01; 2,15)	-0,004 (-0,01; 0,003)	NIE

*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

^analiza *post-hoc*

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 grupa 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 86.

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

*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 87.

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

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.).

W badaniu *CANTATA-SU* w obu rozpatrywanych okresach obserwacji nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 88.
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
CANTATA-SU (Patel 2016 [^])	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0.-52. tyg.	6 (1,2)		10 (2,1)		0,59 (0,21; 1,65)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	8 (1,7)	13 (2,7)	0,61 (0,25; 1,47)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE		

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

[^]analiza *post-hoc*

Tabela 89.
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
CANTATA-SU (Patel 2016 [^])	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0.-52. tyg.	5 (1,0)		10 (2,1)		0,49 (0,17; 1,45)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	8 (1,6)	13 (2,7)	0,61 (0,25; 1,47)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE		

*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
^analiza *post-hoc*

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 znamiennej statystycznie między grupami KAN (100 i 300 mg) + MET oraz GLI+MET w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Znamiennie 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.

Znamiennie statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano także w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z diurezą osmotyczną w czasie 0.-52. tyg i 0.-104. tyg. Ogółem zdarzenia te były jednak nieliczne i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. Istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej KAN niż kontrolnej odnotowano też częstomocz.

Istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną nie wykazano w przypadku zaburzeń serca czy zdarzeń niepożądanych związanych ze złamaniami.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 90.
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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
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	0.-104. tyg.	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
			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
CANTATA-SU (Leiter 2015)		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
		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
Zaburzenia układu nerwowego										
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
Zaburzenia serca										
CANTATA-SU (Patel 2016)#	Zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu	0.-52. tyg.	2 (0,4)	483	1 (0,2)	482	2,00 (0,18; 22,13)	0,002 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	4 (0,8)		4 (0,8)		1,00 (0,25; 4,01)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Udar mózgu nieprowadzący do zgonu	0.-52. tyg.	2 (0,4)		0 (0,0)		7,39 (0,46; 118,30)	0,00 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	2 (0,4)		2 (0,4)		1,00 (0,14; 7,11)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	0.-52. tyg.	0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,00; 6,81)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	1 (0,2)		1 (0,2)		1,00 (0,06; 16,00)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe i niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	0.-52. tyg.	5 (1,0)		3 (0,6)		1,67 (0,40; 7,03)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	10 (2,1)		9 (1,9)		1,11 (0,45; 2,76)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										

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 (Patel 2016) #	Zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej [^] [^] [^]	0.-52. tyg.	8 (1,7)	483	8 (1,7)	482	1,00 (0,37; 2,68)	-0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		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)	Niedociśnienie ortostacyjne ^{^^}	0.-52. tyg.	1 (0,2)	483	0 (0,0)	482	7,37 (0,15; 371,62)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
CANTATA-SU (Patel 2016) #	Zdarzenia niepożądane związane ze złamaniami	b/d	12 (2,5)	483	13 (2,7)	482	0,92 (0,42; 2,04)	-0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
CANTATA-SU (Patel 2016) #	Zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną [^]	0.-52. tyg.	27 (5,6)	483	8 (1,7)	482	3,51 (1,58; 7,80)	0,04 (0,02; 0,06)	NNH=25 (16; 50)	TAK
CANTATA-SU (Leiter 2015)		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
CANTATA-SU (Patel 2016) #		0.-104. tyg.	13 (2,7)		2 (0,4)		6,64 (1,49; 29,58)	0,02 (0,01; 0,04)	NNH=50 (25; 100)	TAK
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Wielomocz ^{^^}	0.-52. tyg.	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 (Patel 2016) #		0.-104. tyg.	4 (0,8)		3 (0,6)		1,33 (0,30; 5,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*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))

#analiza *post-hoc*

Tabela 91.
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
		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
		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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
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	NIE
			2 (0,4)	485	0 (0,0)	482	7,36 (0,46; 117,82)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE

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)	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
CANTATA-SU (Leiter 2015)		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
		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
CANTATA-SU (Leiter 2015)		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
		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
Zaburzenia układu nerwowego										
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
Zaburzenia serca										
CANTATA-SU (Patel 2016)#	Zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu	0.-52. tyg.	1 (0,2)	485	1 (0,2)	482	0,99 (0,06; 15,93)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	3 (0,6)		4 (0,8)		0,74 (0,17; 3,34)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Udar mózgu nieprowadzący do zgonu	0.-52. tyg.	2 (0,4)		0 (0,0)		7,36 (0,46; 117,82)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	3 (0,6)		2 (0,4)		1,49 (0,25; 8,98)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	0.-52. tyg.	1 (0,2)		1 (0,2)		0,99 (0,06; 15,93)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	1 (0,2)		1 (0,2)		0,99 (0,06; 15,93)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

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				
	Poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe i niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	0.-52. tyg.	4 (0,8)		3 (0,6)		1,33 (0,30; 5,96)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		0.-104. tyg.	7 (1,4)		9 (1,9)		0,77 (0,28; 2,08)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
CANTATA-SU (Patel 2016) #	Zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej ^{AAA}	0.-52. tyg.	9 (1,9)	485	8 (1,7)	482	1,12 (0,43; 2,93)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		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)	Niedociśnienie ortostatyczne ^{AA}	0.-52. tyg.	1 (0,2)	485	0 (0,0)	482	7,34 (0,15; 370,10)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
CANTATA-SU (Patel 2016) #	Zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną ^A	b/d	13 (2,7)	485	13 (2,7)	482	0,99 (0,46; 2,17)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
CANTATA-SU (Leiter 2015)		0.-52. tyg.	30 (6,2)	485	8 (1,7)	482	3,91 (1,77; 8,61)	0,05 (0,02; 0,07)	NNH=20 (14; 50)	TAK
		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 ^{AA}	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
CANTATA-SU (Patel 2016) #		0.-104. tyg.	12 (2,5)		2 (0,4)		6,09 (1,36; 27,35)	0,02 (0,01; 0,04)	NNH=50 (25; 100)	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 (Cefalu 2013)	Wielomocz^^	0.-52. tyg.	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 (Patel 2016) #		0.-104. tyg.	5 (1,0)		3 (0,6)		1,66 (0,40; 7,00)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

*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))

#analiza *post-hoc*

3.14.5. 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 oraz biochemicznie udokumentowana hipoglikemia również występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN (100 mg)+MET oraz KAN (300 mg)+MET niż w grupie kontrolnej.

Co więcej, dane przedstawione w publikacji *Patel 2016* wskazują, że 1, 2 oraz ≥ 3 udokumentowane epizody hipoglikemii odnotowano w obu rozpatrywanych okresach obserwacji istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN (obie dawki) niż w grupie GLI+MET.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 92.
Częstość występowania 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											
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	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
CANTATA-SU (Leiter 2015)			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
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	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
CANTATA-SU (Leiter 2015)			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
CANTATA-SU (Patel 2016) [^]	Biochemicznie udokumentowana hipoglikemia		0.-52. tyg.	26 (5,4)		164 (34,0)		0,11 (0,07; 0,17)	-0,29 (-0,33; -0,24)	4 (4; 5)	TAK
			0.-104. tyg.	32 (6,6)		197 (40,9)		0,10 (0,07; 0,15)	-0,34 (-0,39; -0,29)	3 (3; 4)	TAK
	1	0.-52. tyg.	11 (2,3)	45 (9,3)		0,23 (0,12; 0,44)		-0,07 (-0,10; -0,04)	15 (10; 25)	TAK	
		0.-104. tyg.	15 (3,1)	44 (9,1)		0,32 (0,18; 0,58)		-0,06 (-0,09; -0,03)	17 (12; 34)	TAK	
	2	0.-52. tyg.	7 (1,4)	32 (6,6)		0,21 (0,09; 0,47)		-0,05 (-0,08; -0,03)	20 (13; 34)	TAK	
		0.-104. tyg.	7 (1,4)	34 (7,1)		0,19 (0,09; 0,44)		-0,06 (-0,08; -0,03)	17 (13; 34)	TAK	
	≥3	0.-52. tyg.	9 (1,9)	88 (18,3)	0,09 (0,04; 0,17)	-0,16 (-0,20; -0,13)	7 (5; 8)	TAK			
		0.-104. tyg.	11 (2,3)	119 (24,7)	0,07 (0,04; 0,13)	-0,22 (-0,26; -0,18)	5 (4; 6)	TAK			

*epizod udokumentowany

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

^analiza *post-hoc*

Tabela 93.
Częstość występowania 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
<i>CANTATA-SU (Patel 2016)^</i>	Biochemicznie udokumentowana hipoglikemia		0.-52. tyg.	21 (4,3)		164 (34,0)		0,09 (0,05; 0,14)	-0,30 (-0,34; -0,25)	4 (3; 4)	TAK
			0.-104. tyg.	39 (8,0)		197 (40,9)		0,13 (0,09; 0,18)	-0,33 (-0,38; -0,28)	4 (3; 4)	TAK
	Liczba udokumentowanych epizodów hipoglikemii	1	0.-52. tyg.	17 (3,5)		45 (9,3)		0,35 (0,20; 0,63)	-0,06 (-0,09; -0,03)	17 (12; 34)	TAK
			0.-104. tyg.	24 (4,9)		44 (9,1)		0,52 (0,31; 0,87)	-0,04 (-0,07; -0,01)	25 (15; 100)	TAK
		2	0.-52. tyg.	5 (1,0)	32 (6,6)	0,15 (0,06; 0,38)	-0,06 (-0,08; -0,03)	17 (13; 34)	TAK		
			0.-104. tyg.	8 (1,6)	34 (7,1)	0,22 (0,10; 0,48)	-0,05 (-0,08; -0,03)	20 (13; 34)	TAK		

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				
		≥3	0.-52. tyg.	2 (0,4)		88 (18,3)		0,02 (0,00; 0,08)	-0,18 (-0,21; -0,14)	6 (5; 8)	TAK
			0.-104. tyg.	8 (1,6)		119 (24,7)		0,05 (0,02; 0,11)	-0,23 (-0,27; -0,19)	5 (4; 6)	TAK

3.14.6. Parametry związane z funkcjonowaniem nerek

3.14.6.1. Średnie stężenie BUN

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie stężenie BUN było istotnie statystycznie niższe w grupie stosującej KAN+MET (około 21 mg/dl) niż w grupie GLI+MET (około 25 mg/dl).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 94.
Średnie stężenie BUN – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Bataineh 2019</i>	Stężenie BUN [mg/dl]	16 tyg.	21,32 (7,54)	74	24,51 (8,64)	56	-3,19 (-6,03; -0,35)	TAK

3.14.6.2. Średni wskaźnik eGFR

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średni stężenie wskaźnik eGFR był wyższy w grupie stosującej KAN+MET niż w grupie GLI+MET. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 95.
Średni wskaźnik eGFR – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Bataineh 2019</i>	Wskaźnik eGFR [ml/min/1,73m ²]*	16 tyg.	101,42 (18,17)	74	95,62 (33,61)	56	5,80 (-3,93; 15,53)	NIE

*porównanie w ramach analizy *post-hoc*

3.14.6.3. Średnie stężenie kwasu moczowego

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie stężenie kwasu moczowego było istotnie statystycznie niższe w grupie stosującej KAN+MET niż w grupie GLI+MET.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 96.
Średnie stężenie kwasu moczowego – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+MET		GLI+MET		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Bataineh 2019</i>	Stężenie kwasu moczowego [mg/dl]	16 tyg.	5,46 (1,83)	74	6,12 (1,04)	56	-0,66 (-1,16; -0,16)	TAK

3.14.7. Ocena parametrów laboratoryjnych

3.14.7.1. 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 AlAT (aminotransferaza alaninowa), AspAT (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 97.
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

*SD obliczono na podstawie wartości SE odczytanych z wykresu

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

Tabela 98.
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

*SD obliczono na podstawie wartości SE odczytanych z wykresu

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

3.14.7.2. 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 99.

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

*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 100.

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

*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;
- ⊗ epizody hipoglikemii;
- ⊗ zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych.

Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] 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 101.
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> (<i>Schernthaler 2013</i>)	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

*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 102.
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

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 103.
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	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

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 104.
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 (Schernthaler 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)	Grzybica narządów płciowych ogółem	52 tyg.	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
Zaburzenia układu nerwowego										
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)	Zawroty głowy przy zmianie położenia ciała	52 tyg.	0 (0,0)	377	2 (0,5)	378	0,14 (0,01; 2,17)	-0,01 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013)	Niedociśnienie ortostatyczne	52 tyg.	0 (0,0)	377	1 (0,3)	378	0,14 (0,003; 6,84)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
	Częstomocz	52 tyg.	6 (1,6)	377	5 (1,3)	378	1,21 (0,37; 3,99)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

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 (Scherthner 2013)	Wielomocz		3 (0,8)	377	0 (0,0)	378	7,45 (0,77; 71,82)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE

*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. 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 105.
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

3.15.6. 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 106.
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 (Scherthaner 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

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;
- ⊗ epizody hipoglikemii;
- ⊗ 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 [Higgins 2019] 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 107.

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

Tabela 108.

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

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 109.

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

Tabela 110.

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

*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 111.

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

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

Tabela 112.

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

*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 113.

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

Tabela 114.

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

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 przeciugrzybicznymi (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 115.
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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	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
		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

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 mężczyzn*	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
	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
Zaburzenia naczyniowe										
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	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
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	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

*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 116.
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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	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
Zaburzenia naczyniowe										
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	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
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	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

*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. 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 117.
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**	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
CANTATA-MSU (EMA 2013)	Epizody hipoglikemii powstałe w czasie trwania leczenia	Ogółem	52 tyg.	43 (27,4)	157	24 (15,4)	156	2,07 (1,19; 3,63)	0,12 (0,03; 0,21)	8 (4; 33)	TAK
		Potwierdzone biochemicznie		42 (26,8)		24 (15,4)		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

*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 118.
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

*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)

3.16.7. 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 119.

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

Tabela 120.
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
	Zmiana stężenia moczanów [μmol/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

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;
- ⊗ epizody hipoglikemii.

Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] 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 121.

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		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)	
					RD=-0,04 (-0,09; 0,02)						RD=-0,001 (-0,06; 0,06)	

*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 122.
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)		

*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 123.

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 <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			
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

*raportowane bez względu na stosowaną terapię ratunkową

Tabela 124.

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 CANTATA-MSU (Wilding 2013)					Badanie Russell-Jones 2009					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) RD=0,02 (-0,08; 0,12)	127 (54,7)	232	64 (56,1)	114	OR=0,94 (0,60; 1,48) RD=-0,01 (-0,13; 0,10)	OR=1,17 (0,60; 2,29) RD=0,03 (-0,12; 0,18)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	12 (7,7)	156	7 (4,5)	156	OR=1,77 (0,68; 4,63) RD=0,03 (-0,02; 0,09)	5 (2,2)	232	1 (0,9)	114	OR=2,49 (0,29; 21,56) RD=0,01 (-0,01; 0,04)	OR=0,71 (0,07; 7,52) RD=0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
Zakażenie dróg moczowych	13 (8,3)	156	12 (7,7)	156	OR=1,09 (0,48; 2,47) 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=1,49 (0,21; 10,85) RD=0,02 (-0,05; 0,08)	NIE

3.17.3. 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 125.

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 <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013, EMA 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			
Epizody hipoglikemii o niewielkim nasileniu	42 (26,8)	157	24 (15,4)	156	OR=2,01 (1,15; 3,52) RD=0,11 (0,02; 0,20)	67 (28,9)	232	19 (16,7)	114	OR= 2,03 (1,15; 3,58) RD= 0,12 (0,03; 0,21)	OR=0,99 (0,45; 2,20) RD=-0,01 (-0,14; 0,12)	NIE
Epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia	1 (0,6)	157	1 (0,6)	156	OR=0,99 (0,06; 16,03) 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)	

Tabela 126.

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)	

3.18. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET i/lub +GLIK na podstawie wyników badania SITA-CANA

Analizę bezpieczeństwa KAN+MET i/lub +GLIK przeprowadzono na podstawie badania obserwacyjnego jednoramiennego SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018).

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ epizody hipoglikemii.

W podrozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

3.18.1. Zdarzenia niepożądane

Wśród zdarzeń niepożądanych odnotowano jedynie zdarzenia w kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych tj. zakażenie dróg moczowych u 5 chorych i zakażenie grzybicze narządów płciowych u 9 chorych⁵².

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 127.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+/-GLIK	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	Zakażenie dróg moczowych	26 tyg.	5 (10)	50
	Zakażenie grzybicze narządów płciowych*		9 (18)	

*4 kobiety i 5 mężczyzn

3.18.2. Epizody hipoglikemii

⁵²wszystkie zdarzenia niepożądane zostały rozwiązane za pomocą leczenia przeciwbakteryjnego i po wyleczeniu nie wymagały wstrzymania leczenia kanagliflozyną.

U chorych nie odnotowano epizodów hipoglikemii zarówno o ciężkim jak i umiarkowanym stopniu nasilenia

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 128.
Częstość występowania epizodów hipoglikemii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+/-GLIK	
			n (%)	N
SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	Udokumentowana hipoglikemia	26 tyg.	0 (0,0)	50

3.19. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy dla leku Invokana® obejmuje dorosłych chorych na DM2 z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach:

- ⊗ terapii skojarzonej dwulekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy bez względu na poziom HbA_{1c} oraz ryzyko sercowo-naczyniowe);
- ⊗ terapii skojarzonej trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego⁵³).

Ponieważ w wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych nie zidentyfikowano dla terapii trójlekowej badań spełniających kryteria włączenia do analizy do których włączano jedynie chorych ze wskazanej populacji docelowej (lub wyników przedstawionych jedynie dla

⁵³ bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe rozumiane jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

tej populacji). Dlatego też do analizy włączono badania w których uczestniczyła szersza populacja chorych. Należy jednak zauważyć iż we włączonym do analizy badaniu *CANTATA-D2* stężenie HbA_{1c} wynosiło w chwili rozpoczęcia badania poniżej 8,0% aż u 49% chorych w grupie badanej i u 46% chorych w grupie kontrolnej i z badania wykluczono chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie.

Aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zdecydowano o przedstawieniu w ramach analizy dodatkowej danych z:

- ⊗ publikacji *Davies 2017a*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecności nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej;
- ⊗ publikacji *Wilding 2015*, w której przedstawiono analizę *post-hoc* dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od poziomu HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania oraz czasu trwania cukrzycy typu 2.

W publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* przedstawiono łączną analizę danych z 4 randomizowanych badań klinicznych fazy III, kontrolowanych PLC⁵⁴. W badaniach tych oceniano KAN w dawce 100 mg i 300 mg. W publikacjach włączonych do badania *Davies 2017a* i *Wilding 2015* KAN stosowano w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem. Analizowano dane dla podwójnie zaślepionych etapów z włączonych badań klinicznych dla okresu obserwacji trwającego 26 tygodni.

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*).

3.19.1. Ocena skuteczności

⁵⁴ Badania NCT01081834, NCT01106677, NCT01106625 i NCT01106690

W podrozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych;
- ⊗ częstość występowania HbA_{1c} <7,0%;
- ⊗ zmiana masy ciała względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana ciśnienia krwi względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

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

Według danych przedstawionych w publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* średnia zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych po 26 tygodniach leczenia dla obu rozpatrywanych dawek KAN była większa niż w grupie kontrolnej. Różnice istotne statystycznie (na korzyść grupy stosującej KAN) wykazano dla populacji ogółem oraz we wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych, w tym chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie, chorych u których zidentyfikowano ≤1 czynnik choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło <8% czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥10 lat.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 129.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		LSMD (95% CI)*	IS**
					LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N		
<i>Wilding 2015</i> [#]	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	Ogółem		-0,85 (0,03)	824	-0,13 (0,04)	634	-0,72 (-0,81; -0,64)	TAK
<i>Davies 2017a</i> [#]			Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	-0,85 (0,12)	59	0,10 (0,13)	40	-0,95 (-1,28; -0,62)	TAK
				Nie	-0,85 (0,03)	765	-0,14 (0,03)	594	-0,71 (-0,80; -0,63)	TAK
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	-0,84 (0,03)	513	-0,12 (0,04)	403	-0,72 (-0,82; -0,62)	TAK
				Nie	-0,87 (0,04)	311	-0,14 (0,06)	231	-0,73 (-0,89; -0,58)	TAK
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	-0,84 (0,04)	336	-0,07 (0,04)	263	-0,77 (-0,89; -0,65)	TAK
				Nie	-0,88 (0,04)	488	-0,19 (0,04)	371	-0,69 (-0,81; -0,58)	TAK
Liczba czynników choroby sercowo-			0-1	-0,85 (0,03)	610	-0,14 (0,03)	461	-0,72 (-0,82; -0,62)	TAK	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		LSMD (95% CI)*	IS**
					LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N		
Wilding 2015#			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁵	≥2	-0,84 (0,05)	214	-0,10 (0,05)	173	-0,74 (-0,92; -0,57)	TAK
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	-0,47 (0,04)	420	-0,02 (0,04)	349	-0,46 (-0,55; -0,35)	TAK
				8,0%-<9,0%	-1,11 (0,06)	269	-0,20 (0,06)	177	-0,91 (-1,07; -0,75)	TAK
				≥9,0%	-1,57 (0,04)	135	-0,31 (0,04)	108	-1,25 (-1,54; -0,97)	TAK
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	-0,82 (0,05)	337	-0,12 (0,06)	252	-0,70 (-0,84; -0,56)	TAK
				5-<10 lat	-0,86 (0,05)	262	-0,12 (0,07)	193	-0,74 (-0,90; -0,59)	TAK
				≥10 lat	-0,81 (0,05)	225	-0,08 (0,06)	189	-0,74 (-0,89; -0,58)	TAK

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości wskazanych przez autorów publikacji

^SE odczytano z wykresu

#analiza *post-hoc*

⁵⁵ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

Tabela 130.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		LSMD (95% CI)*	IS**
					LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N		
<i>Wilding 2015</i> [#]	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	Ogółem		-1,04 (0,03)	818	-0,13 (0,04)	634	-0,91 (-1,00; -0,83)	TAK
<i>Davies 2017a</i> [#]			Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	-0,98 (0,11)	56	0,10 (0,13)	40	-1,07 (-1,40; -0,74)	TAK
				Nie	-1,05 (0,02)	762	-0,14 (0,03)	594	-0,90 (-0,99; -0,82)	TAK
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	-1,01 (0,03)	495	-0,12 (0,04)	403	-0,89 (-1,00; -0,79)	TAK
				Nie	-1,09 (0,04)	323	-0,14 (0,06)	231	-0,95 (-1,10; -0,79)	TAK
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	-1,06 (0,04)	334	-0,07 (0,04)	263	-0,99 (-1,12; -0,87)	TAK
				Nie	-1,04 (0,04)	484	-0,19 (0,04)	371	-0,85 (-0,97; -0,74)	TAK
Liczba czynników choroby sercowo-			0-1	-1,01 (0,03)	629	-0,14 (0,03)	461	-0,87 (-0,97; -0,78)	TAK	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		LSMD (95% CI)*	IS**
					LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N		
Wilding 2015#			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁶	≥2	-1,12 (0,06)	189	-0,10 (0,05)	173	-1,02 (-1,20; -0,84)	TAK
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	-0,66 (0,04)	431	-0,02 (0,04)	349	-0,65 (-0,74; -0,55)	TAK
				8,0%-<9,0%	-1,28 (0,06)	256	-0,20 (0,06)	177	-1,07 (-1,24; -0,91)	TAK
				≥9,0%	-1,80 (0,06)	131	-0,31 (0,04)	108	-1,48 (-1,77; -1,20)	TAK
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	-1,08 (0,05)	337	-0,12 (0,06)	252	-0,96 (-1,10; -0,82)	TAK
				5-<10 lat	-1,03 (0,07)	238	-0,12 (0,07)	193	-0,91 (-1,06; -0,75)	TAK
				≥10 lat	-0,92 (0,04)	243	-0,08 (0,06)	189	-0,85 (-1,00; -0,70)	TAK

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości wskazanych przez autorów publikacji

^SE odczytano z wykresu

#analiza *post-hoc*

⁵⁶ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

3.19.1.2. Częstość występowania stężenia HbA_{1c} <7,0%

Według danych zaprezentowanych w publikacji *Wilding 2015* w przypadku chorych stosujących KAN w dawce 100 mg i KAN w dawce 300 mg po 26 tygodniach leczenia częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} tj. <7,0% była większa niż w grupie kontrolnej. We wszystkich analizowanych podgrupach chorych wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy badanej, w tym np. w przypadku chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło <8% czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥10 lat.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 131.
Częstość występowania stężenia HbA_{1c} <7,0% – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Wilding 2015 [#]	Stężenie HbA _{1c} <7,0%	26 tyg.	Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	266 (63,3)	420	134 (38,4)	349	2,77 (2,07; 3,72)	0,25 (0,18; 0,32)	4 (4; 6)	TAK
				8,0%-<9,0%	90 (33,5)	269	19 (10,7)	177	4,18 (2,44; 7,17)	0,23 (0,15; 0,30)	5 (4; 7)	TAK
				≥9,0%	15 (11,1)	135	4 (3,7)	108	3,25 (1,05; 10,10)	0,07 (0,01; 0,14)	15 (8; 100)	TAK
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	167 (49,6)	337	68 (27,0)	252	2,66 (1,87; 3,77)	0,23 (0,15; 0,30)	5 (4; 7)	TAK
				5-<10 lat	111 (42,4)	262	48 (24,9)	193	2,22 (1,48; 3,34)	0,17 (0,09; 0,26)	6 (4; 12)	TAK
				≥10 lat	93 (41,3)	225	41 (21,7)	189	2,54 (1,64; 3,93)	0,20 (0,11; 0,28)	5 (4; 10)	TAK

[#]analiza *post-hoc*

Tabela 132.
Częstość występowania stężenia HbA_{1c} <7,0% – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Wilding 2015 [#]	Stężenie HbA _{1c} <7,0%	26 tyg.	Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	338 (78,4)	431	134 (38,4)	349	5,83 (4,26; 7,99)	0,40 (0,34; 0,46)	3 (3; 3)	TAK
				8,0%-<9,0%	119 (46,5)	256	19 (10,7)	177	7,22 (4,23; 12,34)	0,36 (0,28; 0,43)	3 (3; 4)	TAK
				≥9,0%	30 (22,9)	131	4 (3,7)	108	7,72 (2,63; 22,71)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	222 (65,9)	337	68 (27,0)	252	5,22 (3,65; 7,47)	0,39 (0,31; 0,46)	3 (3; 4)	TAK
				5-<10 lat	140 (58,8)	238	48 (24,9)	193	4,32 (2,85; 6,54)	0,34 (0,25; 0,43)	3 (3; 4)	TAK
				≥10 lat	125 (51,4)	243	41 (21,7)	189	3,82 (2,49; 5,86)	0,30 (0,21; 0,38)	4 (3; 5)	TAK

[#]analiza *post-hoc*

3.19.1.3. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

Według danych przedstawionych w publikacji *Davies 2017a* średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowych po 26 tygodniach leczenia dla obu rozpatrywanych dawek KAN była większa niż w grupie kontrolnej. Różnice istotne statystycznie (na korzyść grupy stosującej KAN) wykazano we wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych, w tym chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie czy chorych u których zidentyfikowano ≤ 1 czynnik choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 133.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		LSMD (95% CI)*	IS**
					LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N		
Davies 2017a#	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	26 tyg.	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	-2,7 (0,48)	59	-0,4 (0,5)	40	-2,3 (-3,6; -0,9)	TAK
				Nie	-2,5 (0,10)	764	-0,6 (0,15)	595	-1,9 (-2,3; -1,6)	TAK
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	-2,7 (0,14)	514	-0,7 (0,16)	404	-2,0 (-2,4; -1,5)	TAK
				Nie	-2,2 (0,18)	312	-0,3 (0,17)	231	-2,0 (-2,4; -1,5)	TAK
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	-2,9 (0,15)	337	-0,5 (0,17)	264	-2,4 (-2,9; -1,9)	TAK
				Nie	-2,2 (0,15)	489	-0,6 (0,15)	371	-1,6 (-2,1; -1,2)	TAK
			Liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁷	0-1	-2,5 (0,11)	612	-0,3 (0,14)	462	-2,2 (-2,6; -1,8)	TAK
				≥2	-2,6 (0,22)	214	-1,3 (0,26)	173	-1,3 (-2,0; -0,6)	TAK

*wartość wskazana przez autorów publikacji

⁵⁷ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

**na podstawie wartości wskazanych przez autorów publikacji

^SE odczytano z wykresu

#analiza *post-hoc*

Tabela 134.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		LSMD (95% CI)*	IS**
					LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N		
Davies 2017a#	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	26 tyg.	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	-3,0 (0,46)	56	-0,4 (0,5)	40	-2,6 (-4,0; -1,3)	TAK
				Nie	-3,1 (0,11)	764	-0,6 (0,15)	595	-2,6 (-2,9; -2,2)	TAK
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	-3,2 (0,14)	496	-0,7 (0,16)	404	-2,4 (-2,9; -2,0)	TAK
				Nie	-3,1 (0,16)	324	-0,3 (0,17)	231	-2,8 (-3,2; -2,3)	TAK
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	-3,3 (0,15)	335	-0,5 (0,17)	264	-2,8 (-3,3; -2,3)	TAK
				Nie	-3,0 (0,14)	485	-0,6 (0,15)	371	-2,4 (-2,8; -2,0)	TAK
			Liczba czynników choroby sercowo-	0-1	-3,0 (0,12)	631	-0,3 (0,14)	462	-2,8 (-3,1; -2,4)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		LSMD (95% CI)*	IS**
					LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N		
			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁸	≥2	-3,5 (0,23)	189	-1,3 (0,26)	173	-2,1 (-2,8; -1,4)	TAK

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości wskazanych przez autorów publikacji

^SE odczytano z wykresu

#analiza *post-hoc*

⁵⁸ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

3.19.1.4. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych

Według danych przedstawionych w publikacji *Davies 2017a* średnia zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych po 26 tygodniach leczenia dla obu rozpatrywanych dawek KAN była większa niż w grupie kontrolnej. Różnice istotne statystycznie (na korzyść grupy stosującej KAN) wykazano we wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych, w tym chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie czy chorych u których zidentyfikowano ≤ 1 czynnik choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 135.
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		LSMD (95% CI)*	IS**
					LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N		
Davies 2017a#	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mm Hg]	26 tyg.	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	-5,5 (1,75)	59	0,6 (2,0)	40	-6,1 (-11,3; -0,8)	TAK
				Nie	-4,2 (0,38)	767	-0,4 (0,43)	595	-3,8 (-5,0; -2,7)	TAK
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	-4,3 (0,46)	514	-0,2 (0,5)	404	-4,1 (-5,6; -2,6)	TAK
				Nie	-4,4 (0,51)	312	-0,7 (0,64)	231	-3,7 (-5,4; -2,0)	TAK
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	-4,9 (0,59)	337	0,3 (0,67)	264	-5,2 (-7,1; -3,4)	TAK
				Nie	-4,2 (0,5)	489	-1,1 (0,51)	371	-3,1 (-4,5; -1,7)	TAK
			Liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁹	0-1	-3,8 (0,46)	612	-0,3 (0,45)	462	-3,6 (-4,9; -2,3)	TAK
				≥2	-5,7 (0,79)	214	-0,7 (0,88)	173	-4,9 (-7,3; -2,6)	TAK

*wartość wskazana przez autorów publikacji

⁵⁹ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

**na podstawie wartości wskazanych przez autorów publikacji

^SE odczytano z wykresu

#analiza *post-hoc*

Tabela 136.

Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		LSMD (95% CI)*	IS**
					LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N		
Davies 2017a#	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mm Hg]	26 tyg.	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	-4,9 (1,74)	56	0,6 (2,0)	40	-5,5 (-10,8; -0,3)	TAK
				Nie	-5,0 (0,38)	764	-0,4 (0,43)	595	-4,7 (-5,8; -3,5)	TAK
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	-5,0 (0,6)	497	-0,2 (0,5)	404	-4,8 (-6,3; -3,3)	TAK
				Nie	-5,1 (0,53)	324	-0,7 (0,64)	231	-4,4 (-6,1; -2,7)	TAK
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	-4,9 (0,63)	335	0,3 (0,67)	264	-5,2 (-7,0; -3,3)	TAK
				Nie	-5,4 (0,5)	486	-1,1 (0,51)	371	-4,3 (-5,8; -2,9)	TAK
			Liczba czynników choroby sercowo-	0-1	-4,3 (0,45)	632	-0,3 (0,45)	462	-4,0 (-5,3; -2,7)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		LSMD (95% CI)*	IS**
					LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N		
			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁶⁰	≥2	-7,0 (0,84)	189	-0,7 (0,88)	173	-6,3 (-8,7; -3,8)	TAK

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości wskazanych przez autorów publikacji

^SE odczytano z wykresu

#analiza *post-hoc*

⁶⁰ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

3.19.2. Ocena bezpieczeństwa

W podrozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ epizody hipoglikemii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

3.19.2.1. Zgony

We wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych, w tym chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie, chorych u których zidentyfikowano ≥ 2 czynniki choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło $< 8\%$ czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥ 10 lat, w czasie 26 tygodni leczenia dla obu rozpatrywanych dawek KAN nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania zgonu.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 137.
Częstość występowania zgonu – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
<i>Wilding 2015[#]</i>	Zgon	26 tyg.	Ogółem		1 (0,1)	833	2 (0,3)	646	0,39 (0,04; 4,28)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE
<i>Davies 2017a[#]</i>			Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	0 (0,0)	59	0 (0,0)	40	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
				Nie	1 (0,1)	774	2 (0,3)	606	0,39 (0,04; 4,32)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	1 (0,2)	518	2 (0,5)	409	0,39 (0,04; 4,36)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
				Nie	0 (0,0)	315	0 (0,0)	237	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	0 (0,0)	339	1 (0,4)	266	0,10 (0,002; 5,34)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
				Nie	1 (0,2)	494	1 (0,3)	380	0,77 (0,05; 12,33)	-0,0006 (-0,01; 0,01)	NIE
Liczba czynników choroby sercowo-			0-1	0 (0,0)	616	2 (0,4)	468	0,10 (0,01; 1,62)	-0,004 (-0,01; 0,003)	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
Wilding 2015 [#]			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁶¹	≥2	1 (0,5)	217	0 (0,0)	178	6,17 (0,12; 317,17)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	1 (0,2)	425	2 (0,6)	355	0,42 (0,04; 4,61)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
				8,0%-<9,0%	0 (0,0)	272	0 (0,0)	179	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
				≥9,0%	0 (0,0)	136	0 (0,0)	112	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	1 (0,3)	341	1 (0,4)	253	0,74 (0,05; 11,91)	-0,001 (-0,01; 0,01)	NIE
				5-<10 lat	0 (0,0)	264	0 (0,0)	200	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
				≥10 lat	0 (0,0)	228	1 (0,5)	193	0,11 (0,002; 5,77)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE

[#]analiza *post-hoc*

⁶¹ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

Tabela 138.
Częstość występowania zgonu – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
<i>Wilding 2015[#]</i>	Zgon	26 tyg.	Ogółem		1 (0,1)	834	2 (0,3)	646	0,39 (0,03; 4,27)	-0,002 (-0,01; 0,003)	NIE
<i>Davies 2017a[#]</i>			Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	1 (1,8)	56	0 (0,0)	40	5,55 (0,10; 295,84)	0,02 (-0,04; 0,07)	NIE
				Nie	0 (0,0)	778	2 (0,3)	606	0,10 (0,01; 1,66)	-0,003 (-0,01; 0,002)	NIE
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	1 (0,2)	506	2 (0,5)	409	0,40 (0,04; 4,46)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
				Nie	0 (0,0)	328	0 (0,0)	237	Nieвозможиwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	0 (0,0)	340	1 (0,4)	266	0,10 (0,002; 5,32)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
				Nie	1 (0,2)	494	1 (0,3)	380	0,77 (0,05; 12,33)	-0,0006 (-0,01; 0,01)	NIE
Liczba czynników choroby sercowo-			0-1	1 (0,2)	643	2 (0,4)	468	0,36 (0,03; 4,01)	-0,003 (-0,01; 0,004)	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
Wilding 2015 [#]			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁶²	≥2	0 (0,0)	191	0 (0,0)	178	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	1 (0,2)	438	2 (0,6)	355	0,40 (0,04; 4,47)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
				8,0%-<9,0%	0 (0,0)	261	0 (0,0)	179	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
				≥9,0%	0 (0,0)	135	0 (0,0)	112	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	1 (0,3)	342	1 (0,4)	253	0,74 (0,05; 11,87)	-0,001 (-0,01; 0,01)	NIE
				5-<10 lat	0 (0,0)	245	0 (0,0)	200	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
				≥10 lat	0 (0,0)	247	1 (0,5)	193	0,10 (0,002; 5,31)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE

[#]analiza *post-hoc*

⁶² Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

3.19.2.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem⁶³

Według danych przedstawionych w publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* w czasie 26 tygodni obserwacji zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem (możliwie, prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie, w ocenie badacza) w populacji ogółem oraz we wszystkich rozpatrywanych podgrupach w przypadku chorych stosujących KAN występowały częściej niż w grupie kontrolnej. Różnice między grupami w przypadku wszystkich ocenianych podgrup dla dawki KAN wynoszącej 300 mg były istotne statystycznie (na niekorzyść grupy badanej). W przypadku KAN w dawce 100 mg znamienne statystycznie różnice wykazano w przypadku chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie, chorych stosujących i niestosujących statyn w chwili rozpoczęcia badania chorych z 0-1 czynnikiem choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło 8,0-<9% lub ≥9,0% i chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił <5 lat. W przypadku pozostałych podgrup nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

⁶³ Możliwie, prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie, w ocenie badacza

Tabela 139.

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>Wilding 2015[#]</i>	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	26 tyg.	Ogółem		171 (20,5)	833	85 (13,2)	646	1,70 (1,28; 2,26)	0,07 (0,04; 0,11)	14 (9; 25)	TAK
<i>Davies 2017a[#]</i>			Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	8 (13,6)	59	5 (12,5)	40	1,10 (0,33; 3,64)	0,01 (-0,12; 0,15)	n/d	NIE
				Nie	163 (21,1)	774	80 (13,2)	606	1,75 (1,31; 2,35)	0,08 (0,04; 0,12)	12 (8; 25)	TAK
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	101 (19,5)	518	62 (15,2)	409	1,36 (0,96; 1,92)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
				Nie	70 (22,2)	315	23 (9,7)	237	2,66 (1,60; 4,41)	0,13 (0,07; 0,18)	7 (5; 14)	TAK
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	75 (22,1)	339	42 (15,8)	266	1,52 (1,00; 2,30)	0,06 (0,001; 0,13)	16 (7; 1000)	TAK
				Nie	96 (19,4)	494	43 (11,3)	380	1,89 (1,28; 2,79)	0,08 (0,03; 0,13)	12 (7; 33)	TAK
Liczba czynników choroby sercowo-			0-1	130 (21,1)	616	61 (13,0)	468	1,78 (1,28; 2,49)	0,08 (0,04; 0,13)	12 (7; 25)	TAK	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Wilding 2015 [#]			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁶⁴	≥2	41 (18,9)	217	24 (13,5)	178	1,49 (0,86; 2,59)	0,05 (-0,02; 0,13)	n/d	NIE
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	80 (18,8)	425	55 (15,5)	355	1,26 (0,87; 1,84)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
				8,0%-<9,0%	61 (22,4)	272	19 (10,6)	179	2,43 (1,40; 4,24)	0,12 (0,05; 0,19)	8 (5; 20)	TAK
				≥9,0%	30 (22,1)	136	11 (9,8)	112	2,60 (1,24; 5,46)	0,12 (0,03; 0,21)	8 (4; 33)	TAK
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	68 (19,9)	341	26 (10,3)	253	2,17 (1,34; 3,53)	0,10 (0,04; 0,15)	10 (6; 25)	TAK
				5-<10 lat	50 (18,9)	264	28 (14,0)	200	1,44 (0,87; 2,38)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
				≥10 lat	53 (23,2)	228	31 (16,1)	193	1,58 (0,97; 2,59)	0,07 (-0,004; 0,15)	n/d	NIE

[#]analiza *post-hoc*

⁶⁴ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

Tabela 140.

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>Wilding 2015[#]</i>	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	26 tyg.	Ogółem		191 (22,9)	834	85 (13,2)	646	1,96 (1,48; 2,59)	0,10 (0,06; 0,14)	10 (7; 16)	TAK
<i>Davies 2017a[#]</i>			Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	18 (32,1)	56	5 (12,5)	40	3,32 (1,11; 9,88)	0,20 (0,04; 0,36)	5 (2; 25)	TAK
				Nie	173 (22,2)	778	80 (13,2)	606	1,88 (1,41; 2,51)	0,09 (0,05; 0,13)	11 (7; 20)	TAK
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	111 (21,9)	506	62 (15,2)	409	1,57 (1,12; 2,22)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
				Nie	80 (24,4)	328	23 (9,7)	237	3,00 (1,82; 4,94)	0,15 (0,09; 0,21)	6 (4; 11)	TAK
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	95 (27,9)	340	42 (15,8)	266	2,07 (1,38; 3,10)	0,12 (0,06; 0,19)	8 (5; 16)	TAK
				Nie	96 (19,4)	494	43 (11,3)	380	1,89 (1,28; 2,79)	0,08 (0,03; 0,13)	12 (7; 33)	TAK
Liczba czynników choroby sercowo-			0-1	148 (23,0)	643	61 (13,0)	468	1,99 (1,44; 2,76)	0,10 (0,06; 0,14)	10 (7; 16)	TAK	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Wilding 2015 [#]			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁶⁵	≥2	43 (22,5)	191	24 (13,5)	178	1,86 (1,08; 3,22)	0,09 (0,01; 0,17)	11 (5; 100)	TAK
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	104 (23,7)	438	55 (15,5)	355	1,70 (1,18; 2,44)	0,08 (0,03; 0,14)	12 (7; 33)	TAK
				8,0%-<9,0%	56 (21,5)	261	19 (10,6)	179	2,30 (1,31; 4,03)	0,11 (0,04; 0,18)	9 (5; 25)	TAK
				≥9,0%	31 (23,0)	135	11 (9,8)	112	2,74 (1,31; 5,74)	0,13 (0,04; 0,22)	7 (4; 25)	TAK
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	63 (18,4)	342	26 (10,3)	253	1,97 (1,21; 3,22)	0,08 (0,03; 0,14)	12 (7; 33)	TAK
				5-<10 lat	61 (24,9)	245	28 (14,0)	200	2,04 (1,24; 3,34)	0,11 (0,04; 0,18)	9 (5; 25)	TAK
				≥10 lat	67 (27,1)	247	31 (16,1)	193	1,95 (1,21; 3,13)	0,11 (0,03; 0,19)	9 (5; 33)	TAK

#analiza *post-hoc*

⁶⁵ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

3.19.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

We wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych, w tym chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie chorych u których zidentyfikowano ≥ 2 czynniki choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło $< 8\%$ czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥ 10 lat, w czasie 26 tygodni leczenia dla KAN w dawce 100 mg nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

W przypadku KAN w dawce 300 mg wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w podgrupie chorych z nadciśnieniem w wywiadzie istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej (2,2% chorych) niż kontrolnej (4,6%). W przypadku pozostałych podgrup chorych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 141.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
<i>Wilding 2015</i> [#]	Ciężkie zdarzenia niepożądane	26 tyg.	Ogółem		28 (3,4)	833	22 (3,4)	646	0,99 (0,56; 1,74)	-0,0004 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>Davies 2017a</i> [#]			Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	2 (3,4)	59	2 (5,0)	40	0,67 (0,09; 4,94)	-0,02 (-0,10; 0,07)	NIE
				Nie	26 (3,4)	774	20 (3,3)	606	1,02 (0,56; 1,84)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	17 (3,3)	518	19 (4,6)	409	0,70 (0,36; 1,36)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
				Nie	11 (3,5)	315	3 (1,3)	237	2,82 (0,78; 10,23)	0,02 (-0,003; 0,05)	NIE
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	13 (3,8)	339	12 (4,5)	266	0,84 (0,38; 1,88)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
				Nie	15 (3,0)	494	10 (2,6)	380	1,16 (0,51; 2,61)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
Liczba czynników choroby sercowo-			0-1	18 (2,9)	616	13 (2,8)	468	1,05 (0,51; 2,17)	0,001 (-0,02; 0,02)	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
Wilding 2015 [#]			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁶⁶	≥2	10 (4,6)	217	9 (5,1)	178	0,91 (0,36; 2,28)	-0,005 (-0,05; 0,04)	NIE
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	11 (2,6)	425	13 (3,7)	355	0,70 (0,31; 1,58)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
				8,0%-<9,0%	12 (4,4)	272	5 (2,8)	179	1,61 (0,56; 4,64)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
				≥9,0%	5 (3,7)	136	4 (3,6)	112	1,03 (0,27; 3,93)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	11 (3,2)	341	4 (1,6)	253	2,08 (0,65; 6,59)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
				5-<10 lat	7 (2,7)	264	7 (3,5)	200	0,75 (0,26; 2,18)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
				≥10 lat	10 (4,4)	228	11 (5,7)	193	0,76 (0,32; 1,83)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE

[#]analiza *post-hoc*

⁶⁶ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

Tabela 142.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>Wilding 2015[#]</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane	26 tyg.	Ogółem		22 (2,6)	834	22 (3,4)	646	0,77 (0,42; 1,40)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>Davies 2017a[#]</i>			Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	4 (7,1)	56	2 (5,0)	40	1,46 (0,25; 8,40)	0,02 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
				Nie	18 (2,3)	778	20 (3,3)	606	0,69 (0,36; 1,32)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	11 (2,2)	506	19 (4,6)	409	0,46 (0,21; 0,97)	-0,02 (-0,05; -0,0007)	50 (20; 1429)	TAK
				Nie	11 (3,4)	328	3 (1,3)	237	2,71 (0,75; 9,81)	0,02 (-0,003; 0,05)	n/d	NIE
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	12 (3,5)	340	12 (4,5)	266	0,77 (0,34; 1,75)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
				Nie	10 (2,0)	494	10 (2,6)	380	0,76 (0,31; 1,86)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Liczba czynników choroby sercowo-			0-1	17 (2,6)	643	13 (2,8)	468	0,95 (0,46; 1,98)	-0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Wilding 2015 [#]			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁶⁷	≥2	5 (2,6)	191	9 (5,1)	178	0,50 (0,17; 1,54)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	11 (2,5)	438	13 (3,7)	355	0,68 (0,30; 1,53)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
				8,0%-<9,0%	8 (3,1)	261	5 (2,8)	179	1,10 (0,35; 3,42)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
				≥9,0%	3 (2,2)	135	4 (3,6)	112	0,61 (0,13; 2,80)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	6 (1,8)	342	4 (1,6)	253	1,11 (0,31; 3,98)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
				5-<10 lat	9 (3,7)	245	7 (3,5)	200	1,05 (0,38; 2,87)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
				≥10 lat	7 (2,8)	247	11 (5,7)	193	0,48 (0,18; 1,27)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE

[#]analiza *post-hoc*

⁶⁷ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

3.19.2.4. Zdarzenia niepożądane

W ogólnej populacji chorych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą stosującą KAN w dawce 100 mg lub KAN w dawce 300 mg a grupą kontrolną dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

W większości rozpatrywanych podgrup chorych, w tym chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie, chorych u których zidentyfikowano ≥ 2 czynniki choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło $< 8\%$ czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥ 10 lat w czasie 26 tygodni leczenia dla KAN w dawce 300 mg nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych istotne statystycznie różnice między grupami (na niekorzyść grupy badanej) wykazano w przypadku zdarzeń niepożądanych z diurezą osmotyczną (ogółem, podgrupy wyodrębnione ze względu na stężenie HbA_{1c} i czas trwania cukrzycy typu 2), grzybicy narządów płciowych u kobiet (ogółem i podgrupy wyodrębnione ze względu na stężenie HbA_{1c} oraz chorzy u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥ 10 lat), grzybicy narządów płciowych u mężczyzn (ogółem i podgrupy chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło $< 8,0\%$ i chorzy u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił 5- < 10 lat). W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

W przypadku KAN w dawce 100 mg dla zdecydowanej większości podgrup nie wykazano występowania znamienych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Jedynie w podgrupie chorych bez nadciśnienia w wywiadzie wykazano, że zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej. W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych istotne statystycznie różnice między grupami (na niekorzyść grupy badanej) wykazano w przypadku zdarzeń niepożądanych z diurezą osmotyczną (ogółem, podgrupy wyodrębnione ze względu na stężenie HbA_{1c} i czas trwania cukrzycy typu 2), grzybicy narządów płciowych u kobiet (ogółem i podgrupy wyodrębnione ze względu na stężenie HbA_{1c} i chorzy u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił < 5 lat lub ≥ 10 lat), grzybicy narządów płciowych u mężczyzn (ogółem i

podgrupy chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło 8,0%-<9,0% i chorzy u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił 5-<10 lat lub ≥ 10 lat). W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 143.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>Wilding 2015[#]</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	26 tyg.	Ogółem		501 (60,1)	833	384 (59,4)	646	1,03 (0,83; 1,27)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
<i>Davies 2017a[#]</i>			Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	32 (54,2)	59	27 (67,5)	40	0,57 (0,25; 1,32)	-0,13 (-0,33; 0,06)	n/d	NIE
				Nie	469 (60,6)	774	357 (58,9)	606	1,07 (0,86; 1,33)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	300 (57,9)	518	253 (61,9)	409	0,85 (0,65; 1,11)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
				Nie	201 (63,8)	315	131 (55,3)	237	1,43 (1,01; 2,01)	0,09 (0,003; 0,17)	11 (5; 333)	TAK
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	212 (62,5)	339	168 (63,2)	266	0,97 (0,70; 1,36)	-0,01 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
				Nie	289 (58,5)	494	216 (56,8)	380	1,07 (0,82; 1,40)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
Liczba czynników choroby sercowo-			0-1	380 (61,7)	616	275 (58,8)	468	1,13 (0,88; 1,44)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
					n (%)	N	n (%)	N						
Wilding 2015 [#]			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁶⁸	≥2	121 (55,8)	217	109 (61,2)	178	0,80 (0,53; 1,19)	-0,05 (-0,15; 0,04)	n/d	NIE		
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	265 (62,4)	425	215 (60,6)	355	1,08 (0,81; 1,44)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE		
				8,0%-<9,0%	157 (57,7)	272	101 (56,4)	179	1,05 (0,72; 1,54)	0,01 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE		
				≥9,0%	79 (58,1)	136	68 (60,7)	112	0,90 (0,54; 1,49)	-0,03 (-0,15; 0,10)	n/d	NIE		
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	204 (59,8)	341	143 (56,5)	253	1,15 (0,82; 1,59)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE		
				5-<10 lat	158 (59,8)	264	125 (62,5)	200	0,89 (0,61; 1,30)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE		
				≥10 lat	139 (61,0)	228	116 (60,1)	193	1,04 (0,70; 1,53)	0,01 (-0,09; 0,10)	n/d	NIE		
				Ogółem	36 (4,3)	833	20 (3,1)	646	1,41 (0,81; 2,47)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE		
			Davies 2017a [#]	Zdarzenia niepożądane prowadzące do		Tak	4 (6,8)	59	0 (0,0)	40	5,65 (0,74; 42,92)	0,07 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE

⁶⁸ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
	przerwania leczenia		Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Nie	32 (4,1)	774	20 (3,3)	606	1,26 (0,72; 2,23)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
				Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	25 (4,8)	518	13 (3,2)	409	1,54 (0,78; 3,06)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
			Nie		11 (3,5)	315	7 (3,0)	237	1,19 (0,45; 3,11)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	17 (5,0)	339	8 (3,0)	266	1,70 (0,72; 4,01)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE	
				Nie	19 (3,8)	494	12 (3,2)	380	1,23 (0,59; 2,56)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
			Liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁶⁹	0-1	23 (3,7)	616	14 (3,0)	468	1,26 (0,64; 2,47)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
				≥2	13 (6,0)	217	6 (3,4)	178	1,83 (0,68; 4,91)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE	
			Wilding 2015 [#]	Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	18 (4,2)	425	14 (3,9)	355	1,08 (0,53; 2,20)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
					8,0%-<9,0%	12 (4,4)	272	4 (2,2)	179	2,02 (0,64; 6,36)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

⁶⁹ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
				≥9,0%	6 (4,4)	136	2 (1,8)	112	2,54 (0,50; 12,83)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
				<5 lat	13 (3,8)	341	7 (2,8)	253	1,39 (0,55; 3,54)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
			Czas trwania cukrzycy	5-<10 lat	9 (3,4)	264	6 (3,0)	200	1,14 (0,40; 3,26)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
				≥10 lat	14 (6,1)	228	7 (3,6)	193	1,74 (0,69; 4,40)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
Wilding 2015 [#]	Grzybica narządów płciowych u mężczyzn*	26 tyg.	Ogółem		17 (4,2)	408	2 (0,6)	334	7,22 (1,66; 31,47)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)	TAK
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	6 (3,1)	194	0 (0,0)	180	7,06 (1,41; 35,39)	0,03 (0,005; 0,06)	n/d	NIE
				8,0%-<9,0%	8 (5,9)	136	1 (1,1)	95	5,88 (0,72; 47,78)	0,05 (0,004; 0,09)	20 (11; 250)	TAK
				≥9,0%	3 (3,8)	78	1 (1,7)	59	2,32 (0,24; 22,89)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	3 (1,8)	164	1 (0,8)	130	2,40 (0,25; 23,38)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
				5-<10 lat	6 (4,5)	132	0 (0,0)	102	6,12 (1,20; 31,28)	0,05 (0,01; 0,08)	20 (12; 100)	TAK
				≥10 lat	8 (7,1)	112	1 (1,0)	102	7,77 (0,95; 63,24)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
					n (%)	N	n (%)	N						
	Grzybica narządów płciowych u kobiet**		Ogółem		44 (10,4)	425	10 (3,2)	312	3,49 (1,73; 7,04)	0,07 (0,04; 0,11)	14 (9; 25)	TAK		
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	22 (9,5)	231	6 (3,4)	175	2,96 (1,18; 7,48)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK		
				8,0%-<9,0%	13 (9,6)	136	2 (2,4)	84	4,33 (0,95; 19,71)	0,07 (0,01; 0,13)	14 (7; 100)	TAK		
				≥9,0%	9 (15,5)	58	2 (3,8)	53	4,68 (0,96; 22,77)	0,12 (0,01; 0,22)	8 (4; 100)	TAK		
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	19 (10,7)	177	5 (4,1)	123	2,84 (1,03; 7,82)	0,07 (0,01; 0,12)	14 (8; 100)	TAK		
				5-<10 lat	12 (9,1)	132	5 (5,1)	98	1,86 (0,63; 5,47)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE		
				≥10 lat	13 (11,2)	116	0 (0,0)	91	6,65 (2,15; 20,56)	0,11 (0,05; 0,17)	9 (5; 20)	TAK		
			Zakażenie dróg moczowych		Ogółem		49 (5,9)	833	26 (4,0)	646	1,49 (0,92; 2,43)	0,02 (-0,003; 0,04)	n/d	NIE
					Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	26 (6,1)	425	17 (4,8)	355	1,30 (0,69; 2,43)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	8,0%-<9,0%	17 (6,3)				272	6 (3,4)	179	1,92 (0,74; 4,97)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE		
	≥9,0%	6 (4,4)				136	3 (2,7)	112	1,68 (0,41; 6,86)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE		
	<5 lat	22 (6,5)			341	10 (4,0)	253	1,68 (0,78; 3,60)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			Czas trwania cukrzycy	5-<10 lat	13 (4,9)	264	8 (4,0)	200	1,24 (0,51; 3,06)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
				≥10 lat	14 (6,1)	228	8 (4,1)	193	1,51 (0,62; 3,69)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe												
Wilding 2015 [#]	Zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej [^]	26 tyg.	Ogółem		10 (1,2)	833	7 (1,1)	646	1,11 (0,42; 2,93)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	7 (1,6)	425	3 (0,8)	355	1,96 (0,50; 7,66)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
				8,0%-<9,0%	3 (1,1)	272	3 (1,7)	179	0,65 (0,13; 3,28)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
				≥9,0%	0 (0,0)	136	1 (0,9)	112	0,11 (0,00; 5,61)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	2 (0,6)	341	0 (0,0)	253	5,73 (0,35; 94,63)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
				5-<10 lat	2 (0,8)	264	1 (0,5)	200	1,52 (0,14; 16,87)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
				≥10 lat	6 (2,6)	228	6 (3,1)	193	0,84 (0,27; 2,66)	-0,005 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych												
Wilding 2015 [#]	Zdarzenia niepożądane związane z	26 tyg.	Ogółem		56 (6,7)	833	5 (0,8)	646	9,24 (3,68; 23,20)	0,06 (0,04; 0,08)	16 (12; 25)	TAK
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	24 (5,6)	425	5 (1,4)	355	4,19 (1,58; 11,10)	0,04 (0,02; 0,07)	25 (14; 50)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
	diurezą osmotyczną ^{^^}			8,0%-<9,0%	19 (7,0)	272	0 (0,0)	179	5,62 (2,20; 14,37)	0,07 (0,04; 0,10)	14 (10; 25)	TAK
				≥9,0%	13 (9,6)	136	0 (0,0)	112	6,80 (2,22; 20,83)	0,10 (0,04; 0,15)	10 (6; 25)	TAK
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	18 (5,3)	341	2 (0,8)	253	6,99 (1,61; 30,42)	0,04 (0,02; 0,07)	25 (14; 50)	TAK
				5-<10 lat	19 (7,2)	264	0 (0,0)	200	6,23 (2,47; 15,72)	0,07 (0,04; 0,10)	14 (10; 25)	TAK
				≥10 lat	19 (8,3)	228	3 (1,6)	193	5,76 (1,68; 19,77)	0,07 (0,03; 0,11)	14 (9; 33)	TAK

#analiza *post-hoc*

*w tym zapalenie żołądki, drożdżakowe zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka prącia oraz zakażenie grzybicze narządów płciowych

**w tym grzybica narządów płciowych, zakażenie pochwy, zapalenie sromu, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy oraz zapalenie sromu i pochwy

[^]w tym obniżone ciśnienie krwi, odwodnienie, ortostatyczne zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne, nietolerancja ortostatyczna, stan przedomdleniowy i omdlenie

^{^^}w tym suchość w ustach, nagłe parcie na mocz, nokturia, częstomocz, polidypsja, wielomocz, pragnienie i zwiększona ilość oddawanego moczu

Tabela 144.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>Wilding 2015[#]</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	26 tyg.	Ogółem		494 (59,2)	834	384 (59,4)	646	0,99 (0,80; 1,22)	-0,002 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
<i>Davies 2017a[#]</i>			Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	42 (75,0)	56	27 (67,5)	40	1,44 (0,59; 3,54)	0,07 (-0,11; 0,26)	n/d	NIE
				Nie	452 (58,1)	778	357 (58,9)	606	0,97 (0,78; 1,20)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
			Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	298 (58,9)	506	253 (61,9)	409	0,88 (0,68; 1,15)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
				Nie	196 (59,8)	328	131 (55,3)	237	1,20 (0,86; 1,68)	0,04 (-0,04; 0,13)	n/d	NIE
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	220 (64,7)	340	168 (63,2)	266	1,07 (0,77; 1,49)	0,02 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
				Nie	274 (55,5)	494	216 (56,8)	380	0,95 (0,72; 1,24)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
Liczba czynników choroby sercowo-			0-1	381 (59,3)	643	275 (58,8)	468	1,02 (0,80; 1,30)	0,00 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
					n (%)	N	n (%)	N						
Wilding 2015 [#]			naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁷⁰	≥2	113 (59,2)	191	109 (61,2)	178	0,92 (0,60; 1,39)	-0,02 (-0,12; 0,08)	n/d	NIE		
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	249 (56,8)	438	215 (60,6)	355	0,86 (0,65; 1,14)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE		
				8,0%-<9,0%	163 (62,5)	261	101 (56,4)	179	1,28 (0,87; 1,89)	0,06 (-0,03; 0,15)	n/d	NIE		
				≥9,0%	82 (60,7)	135	68 (60,7)	112	1,00 (0,60; 1,67)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE		
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	179 (52,3)	342	143 (56,5)	253	0,84 (0,61; 1,17)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE		
				5-<10 lat	148 (60,4)	245	125 (62,5)	200	0,92 (0,62; 1,34)	-0,02 (-0,11; 0,07)	n/d	NIE		
				≥10 lat	167 (67,6)	247	116 (60,1)	193	1,39 (0,94; 2,05)	0,08 (-0,02; 0,17)	n/d	NIE		
				Ogółem	30 (3,6)	834	20 (3,1)	646	1,17 (0,66; 2,08)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE		
			Davies 2017a [#]	Zdarzenia niepożądane prowadzące		Tak	3 (5,4)	56	0 (0,0)	40	5,76 (0,57; 58,61)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE

⁷⁰ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
	do przerwania leczenia		Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Nie	27 (3,5)	778	20 (3,3)	606	1,05 (0,58; 1,90)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
				Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	23 (4,5)	506	13 (3,2)	409	1,45 (0,73; 2,90)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
			Nie		7 (2,1)	328	7 (3,0)	237	0,72 (0,25; 2,07)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
			Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	17 (5,0)	340	8 (3,0)	266	1,70 (0,72; 4,00)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE	
				Nie	13 (2,6)	494	12 (3,2)	380	0,83 (0,37; 1,84)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
			Liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁷¹	0-1	24 (3,7)	643	14 (3,0)	468	1,26 (0,64; 2,46)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
				≥2	6 (3,1)	191	6 (3,4)	178	0,93 (0,29; 2,94)	-0,002 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE	
			Wilding 2015 [#]	Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	18 (4,1)	438	14 (3,9)	355	1,04 (0,51; 2,13)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
					8,0%-<9,0%	7 (2,7)	261	4 (2,2)	179	1,21 (0,35; 4,18)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

⁷¹ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥10 lat, stężenie cholesterolu HDL <39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji >140 mm Hg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
				≥9,0%	5 (3,7)	135	2 (1,8)	112	2,12 (0,40; 11,12)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE	
				Czas trwania cukrzycy	<5 lat	5 (1,5)	342	7 (2,8)	253	0,52 (0,16; 1,66)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
					5-<10 lat	13 (5,3)	245	6 (3,0)	200	1,81 (0,68; 4,86)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
					≥10 lat	12 (4,9)	247	7 (3,6)	193	1,36 (0,52; 3,51)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze													
Wilding 2015 [#]	Grzybica narządów płciowych u mężczyzn*	26 tyg.	Ogółem		15 (3,7)	404	2 (0,6)	334	6,40 (1,45; 28,19)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK	
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	7 (3,6)	197	0 (0,0)	180	6,99 (1,57; 31,18)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)	TAK	
				8,0%-<9,0%	5 (4,0)	124	1 (1,1)	95	3,95 (0,45; 34,38)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE	
				≥9,0%	3 (3,6)	83	1 (1,7)	59	2,17 (0,22; 21,44)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE	
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	4 (2,4)	164	1 (0,8)	130	3,23 (0,36; 29,21)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
				5-<10 lat	6 (4,8)	124	0 (0,0)	102	6,45 (1,27; 32,79)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK	
				≥10 lat	5 (4,3)	116	1 (1,0)	102	4,55 (0,52; 39,60)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
	Grzybica narządów płciowych u kobiet**		Ogółem		49 (11,4)	430	10 (3,2)	312	3,88 (1,94; 7,80)	0,08 (0,05; 0,12)	12 (8; 20)	TAK
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	28 (11,6)	241	6 (3,4)	175	3,70 (1,50; 9,15)	0,08 (0,03; 0,13)	12 (7; 33)	TAK
				8,0%-<9,0%	12 (8,8)	137	2 (2,4)	84	3,94 (0,86; 18,04)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
				≥9,0%	9 (17,3)	52	2 (3,8)	53	5,34 (1,09; 26,04)	0,14 (0,02; 0,25)	6 (4; 50)	TAK
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	14 (7,9)	178	5 (4,1)	123	2,01 (0,71; 5,75)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
				5-<10 lat	15 (12,4)	121	5 (5,1)	98	2,63 (0,92; 7,52)	0,07 (-0,0002; 0,15)	n/d	NIE
				≥10 lat	20 (15,3)	131	0 (0,0)	91	6,39 (2,51; 16,22)	0,15 (0,09; 0,22)	6 (4; 11)	TAK
	Zakażenie dróg moczowych	Ogółem		36 (4,3)	834	26 (4,0)	646	1,08 (0,64; 1,80)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	17 (3,9)	438	17 (4,8)	355	0,80 (0,40; 1,60)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
			8,0%-<9,0%	14 (5,4)	261	6 (3,4)	179	1,63 (0,62; 4,34)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE	
			≥9,0%	5 (3,7)	135	3 (2,7)	112	1,40 (0,33; 5,98)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE	
				<5 lat	12 (3,5)	342	10 (4,0)	253	0,88 (0,38; 2,08)	-0,004 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			Czas trwania cukrzycy	5-<10 lat	11 (4,5)	245	8 (4,0)	200	1,13 (0,44; 2,86)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
				≥10 lat	13 (5,3)	247	8 (4,1)	193	1,28 (0,52; 3,16)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe												
<i>Wilding 2015[#]</i>	Zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej ^A	26 tyg.	Ogółem		11 (1,3)	834	7 (1,1)	646	1,22 (0,47; 3,17)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	3 (0,7)	438	3 (0,8)	355	0,81 (0,16; 4,03)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
				8,0%-<9,0%	5 (1,9)	261	3 (1,7)	179	1,15 (0,27; 4,86)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
				≥9,0%	3 (2,2)	135	1 (0,9)	112	2,52 (0,26; 24,60)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	2 (0,6)	342	0 (0,0)	253	5,71 (0,35; 94,48)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
				5-<10 lat	2 (0,8)	245	1 (0,5)	200	1,64 (0,15; 18,20)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
				≥10 lat	7 (3,6)	247	6 (3,1)	193	0,91 (0,30; 2,75)	-0,003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych												
<i>Wilding 2015[#]</i>	Zdarzenia niepożądane związane z	26 tyg.	Ogółem		47 (5,6)	834	5 (0,8)	646	7,66 (3,03; 19,36)	0,05 (0,03; 0,07)	20 (14; 33)	TAK
			Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	19 (4,3)	438	5 (1,4)	355	3,17 (1,17; 8,59)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa		KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
	diurezą osmotyczną ^{^^}			8,0%-<9,0%	18 (6,9)	261	0 (0,0)	179	5,78 (2,21; 15,07)	0,07 (0,04; 0,10)	14 (10; 25)	TAK
				≥9,0%	10 (7,4)	135	0 (0,0)	112	6,68 (1,88; 23,75)	0,07 (0,03; 0,12)	14 (8; 33)	TAK
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	12 (3,5)	342	2 (0,8)	253	4,56 (1,01; 20,57)	0,03 (0,005; 0,05)	33 (20; 200)	TAK
				5-<10 lat	20 (8,2)	245	0 (0,0)	200	6,67 (2,71; 16,41)	0,08 (0,05; 0,12)	12 (8; 20)	TAK
				≥10 lat	15 (6,1)	247	3 (1,6)	193	4,09 (1,17; 14,35)	0,05 (0,01; 0,08)	20 (12; 100)	TAK

#analiza *post-hoc*

*w tym zapalenie żołądki, drożdżakowe zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka prącia oraz zakażenie grzybicze narządów płciowych

**w tym grzybica narządów płciowych, zakażenie pochwy, zapalenie sromu, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy oraz zapalenie sromu i pochwy

^w tym obniżone ciśnienie krwi, odwodnienie, ortostatyczne zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne, nietolerancja ortostatyczna, stan przedomdleniowy i omdlenie

^^w tym suchość w ustach, nagłe parcie na mocz, nokturia, częstomocz, polidypsja, wielomocz, pragnienie i zwiększona ilość oddawanego moczu

3.19.2.5. Epizody hipoglikemii

W publikacji *Wilding 2015* częstość występowania epizodów hipoglikemii oceniano w zależności od zastosowania pochodnych sulfonilomocznika w chwili rozpoczęcia badania. Dane przedstawione przez autorów badania wskazują, że częstość występowania epizodów udokumentowanej hipoglikemii była większa w grupie KAN 100 mg, KAN 300 mg i grupie PLC we wszystkich analizowanych podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na początkowe stężenie HbA_{1c} w przypadku chorych nie stosujących SU w chwili rozpoczęcia badania niż u chorych stosujących SU.

W przypadku analizy dla podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na czas trwania cukrzycy wykazano, że w przypadku chorych nie stosujących SU w chwili rozpoczęcia badania częstość występowania epizodów udokumentowanej hipoglikemii była zbliżona we wszystkich grupach chorych. W przypadku chorych stosujących SU w chwili rozpoczęcia badania częstość występowania epizodów udokumentowanej hipoglikemii była wyższa w grupach stosujących KAN w dawce 100 mg i 300 mg w porównaniu do grupy kontrolnej we wszystkich grupach wyodrębnionych ze względu na czas trwania cukrzycy.

Z uwagi na brak dokładnych danych dotyczących liczebności analizowanych grup chorych, określenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami nie było możliwe.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 145.
Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (100 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Brak zastosowania SU w chwili rozpoczęcia badania											
Wilding 2015 [#]	Epizody udokumentowanej hipoglikemii*	26 tyg.	Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	b/d (5,4)	b/d	b/d (3,6)	b/d	n/o	n/o	n/o
				8,0%-<9,0%	b/d (9,0)	b/d	b/d (4,3)	b/d	n/o	n/o	n/o
				≥9,0%	b/d (1,9)	b/d	b/d (0,0)	b/d	n/o	n/o	n/o
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	b/d (3,6)	b/d	b/d (1,8)	b/d	n/o	n/o	n/o
				5-<10 lat	b/d (3,9)	b/d	b/d (4,1)	b/d	n/o	n/o	n/o
				≥10 lat	b/d (4,2)	b/d	b/d (0,8)	b/d	n/o	n/o	n/o
Zastosowanie SU w chwili rozpoczęcia badania											
Wilding 2015 [#]	Epizody udokumentowanej hipoglikemii*	26 tyg.	Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	b/d (35,1)	b/d	b/d (18,4)	b/d	n/o	n/o	n/o
				8,0%-<9,0%	b/d (23,5)	b/d	b/d (16,0)	b/d	n/o	n/o	n/o
				≥9,0%	b/d (15,6)	b/d	b/d (6,7)	b/d	n/o	n/o	n/o
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	b/d (17,9)	b/d	b/d (12,9)	b/d	n/o	n/o	n/o
				5-<10 lat	b/d (25,9)	b/d	b/d (15,4)	b/d	n/o	n/o	n/o
				≥10 lat	b/d (35,0)	b/d	b/d (16,4)	b/d	n/o	n/o	n/o

[#]analiza *post-hoc*

*jednoczesny poziom glukozy z palca lub stężenia glukozy w osoczu ≤ 3,9 mmol/l, z lub bez objawów

Tabela 146.
Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (300 mg)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej		PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Brak zastosowania SU w chwili rozpoczęcia badania											
Wilding 2015 [#]	Epizody udokumentowanej hipoglikemii*	26 tyg.	Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	b/d (4,1)	b/d	b/d (3,6)	b/d	n/o	n/o	n/o
				8,0%-<9,0%	b/d (2,3)	b/d	b/d (4,3)	b/d	n/o	n/o	n/o
				≥9,0%	b/d (4,7)	b/d	b/d (0,0)	b/d	n/o	n/o	n/o
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	b/d (4,6)	b/d	b/d (1,8)	b/d	n/o	n/o	n/o
				5-<10 lat	b/d (1,5)	b/d	b/d (4,1)	b/d	n/o	n/o	n/o
				≥10 lat	b/d (6,8)	b/d	b/d (0,8)	b/d	n/o	n/o	n/o
Zastosowanie SU w chwili rozpoczęcia badania											
Wilding 2015 [#]	Epizody udokumentowanej hipoglikemii*	26 tyg.	Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	b/d (42,1)	b/d	b/d (18,4)	b/d	n/o	n/o	n/o
				8,0%-<9,0%	b/d (19,6)	b/d	b/d (16,0)	b/d	n/o	n/o	n/o
				≥9,0%	b/d (17,2)	b/d	b/d (6,7)	b/d	n/o	n/o	n/o
			Czas trwania cukrzycy	<5 lat	b/d (17,5)	b/d	b/d (12,9)	b/d	n/o	n/o	n/o
				5-<10 lat	b/d (22,2)	b/d	b/d (15,4)	b/d	n/o	n/o	n/o
				≥10 lat	b/d (42,3)	b/d	b/d (16,4)	b/d	n/o	n/o	n/o

[#]analiza *post-hoc*

*jednoczesny poziom glukozy z palca lub stężenia glukozy w osoczu ≤ 3,9 mmol/l, z lub bez objawów

3.19.3. Ryzyko wystąpienia zgonu i niewydolności serca na podstawie badania CVD-REAL

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT2 (w tym KAN) lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania CVD-REAL (publikacja Cavender 2018).

Wyniki przedstawione w tabeli poniżej wskazują iż stosowanie inhibitorów SGLT2 w porównaniu do GLD jest związane z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia zgonu w obu rozpatrywanych podgrupach chorych tj. chorych z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie (w obu podgrupach chorych liczba odnotowanych zgonów była prawie dwukrotnie mniejsza w przypadku zastosowania inhibitorów SGLT2). Wykazano także iż stosowanie inhibitorów SGLT2 zarówno u chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie jak i chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie jest związane ze znamienne statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca niż w przypadku zastosowania GLD.

Zbieżne wyniki uzyskano także w przypadku analizy złożonego punktu końcowego czyli występowania zgonu lub niewydolności serca. Wyniki niniejszej analizy wskazują zatem na korzystny wpływ terapii inhibitorami SGLT2 na zdarzenia sercowo-naczyniowe również w szerszej populacji chorych tzn. u chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Należy także zauważyć, że zbliżone wyniki jak w populacji ogółem uzyskano w przypadku analizy ze względu na lokalizację geograficzną. Co więcej analizowane kraje różniły się częstością stosowania poszczególnych inhibitorów SGLT2 a zbliżone wyniki wskazują na skuteczność całej grupy inhibitorów SGLT2 (a więc także KAN) w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu lub niewydolności serca także u chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Te same wnioski uzyskano w przypadku analizy danych dla kohorty w trakcie leczenia (ang. *on-treatment cohort*).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 147.
Ryzyko wystąpienia zgonu i niewydolności serca

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		OBS, zakres średniej [dni]	Inhibitory SGLT2		Inne GLD		HR (95% CI)	IS	
					Liczba zdarzeń	N	Liczba zdarzeń	N			
Populacja ITT											
CVD-REAL (Cavender 2018)	Zgon	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK		313-387/299-383^	285	19529	594	19764	0,56 (0,44; 0,70)	TAK
			NIE			418	133549	794	133314	0,56 (0,50; 0,63)	TAK
	Niewydolność serca	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK			399	19529	548	19764	0,72 (0,63; 0,82)	TAK
			NIE			157	133549	262	133314	0,61 (0,48; 0,78)	TAK
	Niewydolność serca lub zgon	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK	Ogółem		546	19529	953	19764	0,63 (0,57; 0,70)	TAK
				Chorzy z USA		104	b/d	192	b/d	0,59 (0,47; 0,75)	TAK
				Chorzy z Norwegii		167		279		0,66 (0,54; 0,79)	TAK
				Chorzy z Danii		134		255		0,60 (0,49; 0,75)	TAK
				Chorzy ze Szwecji		119		201		0,65 (0,52; 0,82)	TAK
				Chorzy z Wielkiej Brytanii		22		26		0,81 (0,45; 1,44)	NIE
				Ogółem		476		133549		893	133314
	Chorzy z USA	160	b/d	286		b/d		0,55 (0,45; 0,67)		TAK	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych			OBS, zakres średniej [dni]	Inhibitory SGLT2		Inne GLD		HR (95% CI)	IS
						Liczba zdarzeń	N	Liczba zdarzeń	N		
				Chorzy z Norwegii		140		266		0,56 (0,46; 0,69)	TAK
				Chorzy z Danii		78		166		0,51 (0,39; 0,67)	TAK
				Chorzy ze Szwecji		61		124		0,54 (0,40; 0,73)	TAK
				Chorzy z Wielkiej Brytanii		37		51		0,73 (0,48; 1,12)	NIE
Kohorta w trakcie leczenia (ang. on-treatment cohort)											
CVD-REAL (Cavender 2018)	Zgon	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK	Ogółem	b/d ^{^^}	158	b/d	411	b/d	0,47 (0,36; 0,61)	TAK
			NIE	Ogółem		254		511		0,54 (0,44; 0,66)	TAK
	Niewydolność serca	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK	Ogółem		289		417		0,69 (0,59; 0,80)	TAK
			NIE	Ogółem		76		168		0,45 (0,32; 0,63)	TAK
	Niewydolność serca lub zgon	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK	Ogółem		372		712		0,59 (0,52; 0,67)	TAK
				Chorzy z USA		60		110		0,52 (0,38; 0,72)	TAK
				Chorzy z Norwegii		134		216		0,67 (0,54; 0,83)	TAK
				Chorzy z Danii		89		202		0,56 (0,43; 0,72)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych			OBS, zakres średniej [dni]	Inhibitory SGLT2		Inne GLD		HR (95% CI)	IS
						Liczba zdarzeń	N	Liczba zdarzeń	N		
				Chorzy ze Szwecji		78		162		0,54 (0,41; 0,71)	TAK
				Chorzy z Wielkiej Brytanii		11		22		0,62 (0,30; 1,32)	NIE
			NIE	Ogółem		295		604		0,52 (0,44; 0,61)	TAK
				Chorzy z USA		87		167		0,45 (0,35; 0,59)	TAK
				Chorzy z Norwegii		94		178		0,58 (0,45; 0,75)	TAK
				Chorzy z Danii		51		135		0,44 (0,32; 0,61)	TAK
				Chorzy ze Szwecji		38		86		0,49 (0,34; 0,73)	TAK
				Chorzy z Wielkiej Brytanii		25		38		0,78 (0,47; 1,29)	NIE

*rozpoznanie ostrego zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej, udaru, niewydolności serca, przemijającego napadu niedokrwienego, rewaskularyzacji wieńcowej lub zarostowej choroby tętnic obwodowych przed rozpoczęciem stosowania leku

^chorych obserwowano od chwili rozpoczęcia terapii (od listopada 2012 w Wielkiej Brytanii do lipca 2013 roku w Szwecji) do czasu wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego lub ocenzurowania chorego po zakończeniu obserwacji (od września 2015 roku w USA do listopada 2016 roku w Szwecji)

^^w ramach analizy wrażliwości w ramach której chorych obserwowano od daty indeksowania do zakończenia terapii konkretnym lekiem, zgonu lub ocenzurowania chorego po zakończeniu obserwacji

3.20. Uzupelniająca 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 [Higgins 2019] 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.

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

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 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 148.

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	b/d	30,3	b/d	0,84 (0,65; 1,09)	NIE
			Ameryka Centralna i Środkowa		26,7		33,8		0,84 (0,53; 1,33)	NIE
			Europa		28,1		35,0		0,80 (0,65; 0,99)	TAK
Reszta świata	26,0		28,2	0,94 (0,75; 1,18)	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		
		BMI [kg/m ²]	<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
		Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak		34,1	3 756	41,3	2 900	0,82 (0,72; 0,95)	TAK
			Nie		15,8	2 039	15,5	1 447	0,98 (0,74; 1,30)	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					
		Choroba naczyń obwodowych w wywiadzie	Tak		33,9	1 176	43,2	937	0,75 (0,58; 0,97)	TAK			
			Nie		25,4	4 619	28,8	3 410		0,89 (0,77; 1,03)	NIE		
		Niewydolność serca w wywiadzie	Tak		42,2	803	51,4	658	0,80 (0,61; 1,05)	NIE			
			Nie		24,8	4 992	28,3	3 689	0,87 (0,76; 1,01)	NIE			
		Amputacja w wywiadzie	Tak		44,4	136	74,3	102	0,56 (0,28; 1,13)	NIE			
			Nie		26,5	5 659	30,8	4 245	0,86 (0,76; 0,98)	TAK			
		Stosowanie insuliny w wywiadzie	Tak		32,0	2 890	37,4	2 205	0,85 (0,72; 1,00)	NIE			
			Nie		21,9	2 905	25,6	2 142	0,87 (0,71; 1,06)	NIE			
		Stosowanie statyn w wywiadzie	Tak		26,3	4 329	31,6	3 270	0,84 (0,72; 0,97)	TAK			
			Nie		28,7	1 466	31,1	1 077	0,91 (0,71; 1,16)	NIE			
		Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w wywiadzie	Tak		30,3	4 233	34,8	3 233	0,87 (0,75; 1,00)	NIE			
			Nie		18,5	1 562	22,4	1 114	0,82 (0,61; 1,09)	NIE			
		Stosowanie inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron w wywiadzie	Tak		27,6	4 645	31,4	3 471	0,88 (0,76; 1,01)	NIE			
			Nie		24,4	1 150	31,8	876	0,77 (0,58; 1,03)	NIE			
		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			
						Tak		27,6	2 536	41,0	1 954	0,66 (0,56; 0,79)	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		
		Stosowanie leków moczopędnych w wywiadzie	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
	Hospitalizacja z dowolnej przyczyny	Ogółem			118,7	5 795	131,1	4 347	0,94 (0,88; 1,00)	NIE
		Ogółem			5,50	5 795	8,68	4 347	0,67 (0,52; 0,87)	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		
	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	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
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R		388,69	b/d [#]	221,96	b/d [#]	1,80 (1,55; 2,09)	NIE
	40%-owa redukcja eGFR, leczenie nerkozastępcze,	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

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		
	zgon z powodu choroby nerek**	Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R		5,50	b/d [#]	7,87	b/d [#]	0,71 (0,45; 1,11)	NIE

*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

3.20.2. 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 149.
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

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.20.3. 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 150.
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	Ostre zapalenie trzustki	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 [§]

*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)

3.21. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie informacji z dokumentu *EMA 2013* [EMA 2013] i na podstawie *Planu Zarządzania Ryzykiem* dla produktu leczniczego Invokana®, wydanego przez EMA w 2018 roku [RMP 2018].

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2013*, do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Invokana® należą:

- ⊗ grzybicze zakażenia sromu i pochwy;
- ⊗ zapalenie żołądki i napletka prącia;
- ⊗ zakażenia dróg moczowych;
- ⊗ hipoglikemia w terapii skojarzonej z insuliną lub sekretagogami insuliny;
- ⊗ działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów.

Wśród ważnych **potencjalnych zagrożeń** w dokumencie *EMA 2013* wskazano:

- ⊗ uszkodzenie nerek/ niewydolność nerek;
- ⊗ kliniczne konsekwencje podwyższonego hematokrytu;
- ⊗ złamania kości;
- ⊗ wrażliwość na światło;
- ⊗ hipoglikemię związaną z brakiem insuliny lub sekretagogów insuliny;
- ⊗ stosowanie poza wskazaniami w celu utraty masy ciała.

Dodatkowo w analizowanym dokumencie *EMA 2013* wskazano także na **brakujące informacje** dotyczące:

- ⊗ długoterminowego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego;
 - ⊗ stosowania u chorych z zastoinową niewydolnością serca zdefiniowaną jako klasa IV według NYHA (Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne);
 - ⊗ stosowania u chorych pediatrycznych między 10 a 18 r.ż.;
 - ⊗ stosowania u kobiet ciąży;
 - ⊗ stosowania u matek karmiących;
 - ⊗ stosowania u osób starszych (≥ 85 r.ż.)
 - ⊗ stosowania u chorych z uszkodzeniem wątroby o ciężkim stopniu nasilenia;
-

- ⊗ stosowania u chorych z uszkodzeniem nerek o ciężkim stopniu nasilenia (eGFR<30mG/min/1,73m²).

W *Planie Zarządzania Ryzykiem* dla produktu leczniczego Invokana®, wydanym przez EMA w 2018 roku wskazano, że do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Invokana® należą:

- ⊗ działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów;
- ⊗ złamania kości;
- ⊗ uszkodzenie nerek / niewydolność nerek;
- ⊗ cukrzycowa kwasica ketonowa z nietypową prezentacją;
- ⊗ amputacja kończyny dolnej [RMP 2018].

Wśród ważnych **potencjalnych zagrożeń** w dokumencie *RMP 2018* wskazano:

- ⊗ kliniczne konsekwencje podwyższonego hematokrytu;
- ⊗ wrażliwość na światło;
- ⊗ zapalenie trzustki.

Według danych wskazanych w dokumencie RMP 2018 brak jest informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa pod kątem raka pęcherza, stosowania u kobiet w ciąży i matek karmiących [RMP 2018].

KAN może być cenną alternatywą dla już istniejących opcji leczenia DM2. Ogólny efekt leczenia jest istotny klinicznie i można go osiągnąć w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwhiperqlikemicznymi z różnych klas produktów, w tym z insuliną [EMA 2013].

Najważniejszym działaniem środka przeciwhiperqlikemicznego jest jego zdolność do poprawy kontroli glikemii. KAN, przy proponowanej dawce 100 mg i 300 mg **skutecznie obniża HbA_{1c}**, gdy jest podawana sama lub w połączeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym z insuliną, z efektem podobnym lub nawet lepszym niż glimepiryd i sitagliptyna. Wydaje się, że działanie KAN utrzymuje się w czasie (na podstawie danych dla obserwacji trwającej 52 tygodnie). Jednak ze względu na zależność od czynności nerek efekt jest istotny klinicznie tylko u chorych z wartościami eGFR ≥ 45 ml / min / 1,73 m².

Zmniejszenie masy ciała stanowi dodatkową korzyść u zwykle otyłych pacjentów z DM2. Większość utraty wagi wydaje się być spowodowana utratą masy tłuszczowej, w tym trzewnej, i utrzymuje się z upływem czasu. KAN jest skuteczniejsza w zmniejszaniu masy ciała w porównaniu z glimepirydem i sitagliptyną. Wydaje się, że KAN zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę poprzez zmniejszenie obciążenia glukozą. Jest to uważane za korzystne, ponieważ **indukowany insuliną przyrost masy ciała jest złagodzony**. Ponadto zmniejszone obciążenie komórek beta może przynieść długoterminowe korzyści w odniesieniu do funkcji komórek / postępu cukrzycy, ale wymaga to dalszych badań i potwierdzenia. Obserwowane **obniżenie ciśnienia krwi** jest korzystne u chorych na DM2 u których często występuje nadciśnienie tętnicze, ponieważ może ono, wraz z utratą masy ciała, przyczynić się do **zmniejszenia ryzyka choroby sercowo-naczyniowej**. **Niska skłonność KAN do wywołania hipoglikemii jest uważana za korzystny efekt**, który może być szczególnie istotny u chorych ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii [EMA 2013].

Zdarzenia niepożądane są w większości przypadków konsekwencją działania farmakologicznego KAN i ogólnie można je kontrolować w całej populacji chorych. Najważniejszym zagrożeniem związanym ze stosowaniem KAN jest odwodnienie i jego potencjalne następstwa u wrażliwych chorych. Ponieważ zwykle nie oczekuje się odwodnienia od środka obniżającego stężenie glukozy, zostało to odpowiednio oznakowane. Niewielka nadwyżka częstości złamań kości raczej nie odzwierciedla bezpośredniego wpływu KAN na kości, ale nie można wykluczyć związku przyczynowego z wywołanym przez KAN spadkiem ciśnienia krwi. Jako środek ostrożności u wszystkich chorych zalecana jest dawka początkowa wynosząca 100 mg / dobę. Skuteczność i tolerancja zmniejszają się wraz ze spadkiem czynności nerek. Dlatego chorzy z pewnym stopniem niewydolności nerek (eGFR poniżej 45 ml / min / 1,73 m²) nie powinni już otrzymywać KAN. Zakażenia narządów płciowych zwykle nie były poważne i można je było opanować. Zatem infekcje narządów płciowych, chociaż częste i nieprzyjemne, nie stanowią istotnego ryzyka. To samo dotyczy zakażeń dróg moczowych, których częstości były prawie zrównoważone między KAN a komparatorem.

W dokumencie wydanym przez EMA w 2013 roku uznano, iż **stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny dla produktu leczniczego Invokana®** stosowanego w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako:

- ⊗ monoterapia – gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u chorych, u których nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań;
- ⊗ leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii [EMA 2013].

3.22. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *PRAC*⁷² 2018a, *PRAC* 2018b, *PRAC* 2018c, *PRAC* 2018d, *PRAC* 2018e, *PRAC* 2017a, *PRAC* 2017b oraz *PRAC* 2017c;
- ⊗ komunikatu *FDA* 2018, *FDA* 2017, *FDA* 2016, *FDA* 2015a i *FDA* 2015b;
- ⊗ dokumentu *FDA* 2020;
- ⊗ *ChPL Invokana*[®];
- ⊗ komunikat URPLWMiPB z 2016 r.;
- ⊗ dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- ⊗ dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

3.22.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

3.22.1.1. PRAC 2018a

W dokumencie wskazano na konieczność aktualizacji *ChPL Invokana*[®], ulotki i planu zarządzania ryzykiem (RMP) 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

⁷² Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

żółdzi prącia 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 według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), 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.

3.22.1.2. 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 SGLT2, zwracając uwagę pracowników służby zdrowia i chorych na znaczenie rutynowej profilaktyki w obrębie stóp i utrzymywania odpowiedniego nawodnienia w celu zminimalizowania ryzyka amputacji.

3.22.1.3. PRAC 2018c

W komunikacie PRAC wydanym w marcu 2018 roku stwierdzono, że niezbędne są dodatkowe informacje w celu oceny występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej wśród chorych na

cukrzycę typu 2 leczonych lekami zawierającymi inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 lub innymi lekami przeciwhiperglykemicznymi.

3.22.1.4. PRAC 2018d

W komunikacie PRAC wydanym w maju 2018 roku stwierdzono, że niezbędna jest aktualizacja punktów 4.1, 4.4, 4.8 i 5.1 *ChPL Invokana*® (kanagliflozyna) w celu uwzględnienia informacji o bezpieczeństwie i skuteczności dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych w związku z ostatecznymi wynikami programu *CANVAS* składającego się z badania *DIA3008* (badanie *CANVAS*) dotyczącego wpływu kanagliflozyny na wyniki układu sercowo-naczyniowego u dorosłych chorych na DM2 oraz badania *DIA4004* (*CANVAS-R*) dotyczącego wpływu kanagliflozyny na parametry dotyczące funkcjonowania nerek u dorosłych chorych na DM2.

3.22.1.5. PRAC 2018e

W komunikacie PRAC wydanym w lipcu 2018 roku stwierdzono, że:

- punkty 4.1, 4.4, 4.8 i 5.1 *ChPL Invokana*® (kanagliflozyna) należy zaktualizować w celu uwzględnienia informacji o bezpieczeństwie i skuteczności w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych po ostatecznych wynikach programu *CANVAS* składającego się z badania *DIA3008* (badanie *CANVAS*) dotyczącego wpływu kanagliflozyny na wyniki układu sercowo-naczyniowego u dorosłych chorych na DM2 oraz badania *DIA4004* (*CANVAS-R*) dotyczącego wpływu kanagliflozyny na parametry nerkowe u dorosłych chorych na DM2;
 - zgodnie z wnioskiem o dodatkowe informacje przyjętym w marcu 2018 roku należy ocenić częstość występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej wśród chorych na cukrzycę typu 2 leczonych lekami zawierającymi inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 lub innymi lekami przeciwhiperglykemicznymi;
 - zgodnie z wnioskiem o dodatkowe informacje przyjętym w lutym 2018 roku należy ocenić ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki u chorych na cukrzycę typu 2 rozpoczynających leczenie produktami leczniczymi zawierającymi kanagliflozynę w porównaniu z chorymi na DM2 przyjmującymi środki przeciwcukrzycowe, niebędące inhibitorami SGLT2;
 - zgodnie z wnioskiem o przekazanie informacji uzupełniających przyjętym w lutym 2018 roku wymagana jest dalsza charakterystyka częstości występowania amputacji
-

kończyn dolnych poniżej kolana u chorych przyjmujących kanagliflozynę (wymienione jako badanie kategorii 3 w RMP) zgodnie z wynikiem procedury arbitrażowej na mocy art. 20 rozporządzenia nr 726/2004 w sprawie amputacji kończyny dolnej w związku ze stosowaniem inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego-2 ukończonego w lutym 2017 roku.

3.22.1.6. 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 SGLT2, tj. dapagliflozyny i leków zawierających empagliflozynę. W związku z tym PRAC zasugerował wprowadzenie sformułowania dla wszystkich zatwierdzonych leków hamujących SGLT2, iż niektóre przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej zakończyły się zgonem.

3.22.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

3.22.2.1. Komunikat FDA 2018

W sierpniu 2018 roku FDA wydała ostrzeżenie dotyczące stosowania inhibitorów SGLT2 u chorych na cukrzycę typu 2 w związku z przypadkami rzadkiego, ale poważnego zakażenia narządów płciowych i okolic, zwanego martwiczym zapaleniem powięzi obejmującym okolice krocza, lub inaczej zgorzelą Fourniera. W dokumencie zaznaczono konieczność dodania

nowego ostrzeżenia o tym ryzyku do informacji dotyczących przepisywania wszystkich inhibitorów SGLT2 (w tym produktu leczniczego Invokana®) oraz ulotki dla chorego.

W dokumencie stwierdzono, że:

- chorzy, u których wystąpią jakiegokolwiek objawy tkliwości, zaczerwienienia lub obrzęku narządów płciowych lub okolicy krocza i u których wystąpi gorączka powyżej 38°C lub ogólne złe samopoczucie, powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. Ponieważ objawy te mogą szybko się pogorszyć, ważne jest, aby natychmiast rozpocząć leczenie;
- pracownicy służby zdrowia powinni zbadać chorych pod kątem zgorzeli Fourniera, jeśli występują u nich objawy opisane powyżej, a w przypadku podejrzenia należy natychmiast rozpocząć leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania i, jeśli to konieczne, chirurgicznie oczyścić rany. Zaleca się odstawienie inhibitora SGLT2, uważne monitorowanie poziomu glukozy we krwi i zapewnienie odpowiedniej alternatywnej terapii w celu kontroli glikemii.

3.22.2.2. 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.

3.22.2.3. 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.

3.22.2.4. Komunikat FDA 2015a

W komunikacie opublikowanym na stronie FDA 12 kwietnia 2015 roku, wskazano iż stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT2 może zwiększać ryzyko nadmiernego zakwaszenia krwi i ciężkich zakażeń dróg moczowych. Oba te stany mogą prowadzić do hospitalizacji. Chorzy powinni przerwać przyjmowanie inhibitora SGLT2 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 SGLT2, u których występują objawy, nie występuje kwasica ketonowa i zakażenia dróg moczowych. Kwasica ketonowa związana ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 może wystąpić nawet wtedy, gdy stężenie cukru we krwi nie jest zbyt wysokie. Jeśli podejrzewa się kwasicę ketonową, należy przerwać podawanie inhibitora SGLT2 i niezwłocznie wdrożyć leczenie.

W marcu 2020 roku komunikat zaktualizowano i poinformowano że aby zmniejszyć ryzyko rozwoju kwasicy ketonowej po zabiegu chirurgicznym, FDA zatwierdziła zmiany w informacjach o przepisywaniu leków przeciwcukrzycowych zawierających inhibitory SGLT2,

zalecając tymczasowe zaprzestanie ich stosowania przed planowaną operacją. Kanagliflozynę, dapagliflozynę i empagliflozynę należy odstawić co najmniej trzy dni przed, a ertugliflozynę co najmniej cztery dni przed planowaną operacją.

3.22.2.5. 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.

3.22.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2020

3.22.3.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Amputacja kończyn dolnych

W dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo – CANVAS i CANVAS-R zaobserwowano zwiększone ryzyko amputacji kończyny dolnej u chorych na cukrzycę typu 2 z rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej lub u których istniało ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej stosujących KAN. Ryzyko związane ze stosowaniem leku Invokana® wyniosło względem placebo 5,9 vs 2,8 zdarzeń na 1000 pacjento-lat w badaniu CANVAS oraz 7,5 vs 4,2 zdarzeń na 1000 pacjento-lat w badaniu CANVAS-R. Ryzyko amputacji kończyn dolnych obserwowano zarówno przy dawce 100 mg, jak i 300 mg raz na dobę.

Amputacje palca i śródstopia były najczęstsze (łącznie w obydwu badaniach to 99 spośród 140 chorych przyjmujących produkt leczniczy Invokana®, u których wykonano zabieg amputacji), jednak obserwowano również amputacje nogi poniżej i powyżej kolana (41 ze 140 chorych). U niektórych chorych konieczne było wykonanie kilku amputacji, a w niektórych przypadkach wykonano amputacje obu kończyn dolnych.

Zakażenia kończyn dolnych, zgorzel i owrzodzenia stopy cukrzycowej były najczęstszymi zdarzeniami, skutkującymi koniecznością amputacji kończyny. Ryzyko amputacji było największe u chorych ze stwierdzoną amputacją, chorobą naczyń obwodowych i neuropatią w wywiadzie.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Invokana® należy uwzględnić czynniki w historii choroby, które mogą rzutować na konieczność amputacji, przede wszystkim wcześniejsza amputacja, choroba naczyń obwodowych, neuropatia i owrzodzenia stopy cukrzycowej. Należy poinformować chorych o znaczeniu rutynowej profilaktyki chorób stóp. Należy obserwować chorych otrzymujących produkt leczniczy Invokana® pod kątem objawów zakażenia (w tym zapalenia szpiku kostnego), pojawienia się bólu lub tkliwości, ran lub owrzodzeń obejmujących kończyny dolne i w przypadku wystąpienia tych zdarzeń przerwać stosowanie produktu Invokana®.

Niedociśnienie

Produkt leczniczy Invokana® powoduje zmniejszenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego. Leczenie produktem leczniczym Invokana® może prowadzić do wystąpienia objawowego niedociśnienia, w szczególności u chorych z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), chorych w podeszłym wieku, chorych przyjmujących leki moczopędne lub leki wpływające na układ RAA (np. inhibitory konwertazy angiotensyny [ACE], antagoniści receptora angiotensyny [ARB]) lub chorych z niskim skurczowym ciśnieniem tętniczym. Stan objętości płynu wewnątrznaczyniowego należy poddać ocenie i poprawić przed rozpoczęciem leczenia produktem Invokana® u chorych z co najmniej jedną z powyższych cech. Po rozpoczęciu terapii należy obserwować objawy.

Kwasica ketonowa

U chorych na cukrzycę typu 1 i 2 otrzymujących inhibitory SGLT2, w tym produkt leczniczy Invokana® rozpoznano poważny stan zagrażający życiu wymagający pilnej hospitalizacji spowodowany kwasicą ketonową. U chorych przyjmujących produkt leczniczy Invokana® zgłaszano przypadki zgonów w przebiegu kwasicy ketonowej. Produkt leczniczy Invokana® nie jest wskazany w leczeniu chorych na cukrzycę typu 1.

Chorzy z objawami ciężkiej kwasicy metabolicznej powinni zostać zbadani w kierunku kwasicy ketonowej niezależnie od poziomu glukozy we krwi, ponieważ kwasica ketonowa związana z

produktem leczniczym Invokana® może występować przy stężeniu glukozy we krwi mniejszym niż 250 mg/dl. W przypadku podejrzenia kwasicy ketonowej należy przerwać stosowanie leku Invokana®, ocenić stan chorego i niezwłocznie rozpocząć leczenie. Leczenie kwasicy ketonowej może wymagać uzupełnienia insuliny, płynów i węglowodanów.

Sprawozdania dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem w fazie porejestracyjnej, wskazują, że rozpoznanie kwasicy ketonowej i rozpoczęcie leczenia nastąpiło z opóźnieniem, ponieważ wartości stężenia glukozy we krwi były poniżej wartości typowych dla cukrzycowej kwasicy ketonowej (często poniżej 250 mg/dl), w szczególności u chorych na cukrzycę typu 1. Zgłaszane objawy były zgodne z odwodnieniem i ciężką kwasicą metaboliczną i obejmowały nudności, wymioty, ogólny ból brzucha, złe samopoczucie i duszność. W niektórych przypadkach zidentyfikowano czynniki ryzyka, które mogły predysponować chorego do kwasicy ketonowej, tj. zmniejszenie dawki insuliny, ostra choroba gorączkowa, zmniejszone spożycie kalorii, zabieg chirurgiczny, zaburzenia trzustki sugerujące niedobór insuliny (np. cukrzyca typu 1, zapalenie trzustki w wywiadzie lub operacja trzustki) oraz nadużywanie alkoholu.

W przypadku planowanej operacji należy rozważyć tymczasowe odstawienie leku Invokana® na co najmniej 3 dni przed zabiegiem.

Należy rozważyć monitorowanie chorych pod kątem kwasicy ketonowej i czasowe odstawienie leku Invokana® w innych sytuacjach klinicznych, o których wiadomo, że predysponują do kwasicy ketonowej (np. długotrwały post z powodu ostrej choroby lub zabieg chirurgiczny). Przed wznowieniem przyjmowania produktu Invokana® należy upewnić się, że czynniki ryzyka kwasicy ketonowej zostały usunięte.

Ostre uszkodzenie nerek

Produkt leczniczy Invokana® powoduje zmniejszenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego i może powodować ostre uszkodzenie nerek. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ostrego uszkodzenia nerek, wymagające hospitalizacji i dializy, u chorych otrzymujących inhibitory SGLT2, w tym produkt leczniczy Invokana®.

Po rozpoczęciu leczenia obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie szacowanego GFR. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Invokana® należy uwzględnić czynniki ryzyka, które mogą predysponować chorego do ostrego

uszkodzenia nerek, tj. hipowolemia, przewlekła niewydolność nerek, zastoinowa niewydolność serca i leki towarzyszące (diuretyki, inhibitory ACE, ARB, NLPZ).

Należy rozważyć czasowe odstawienie leku Invokana® w przypadku zmniejszonego spożycia kalorii (np. ostra choroba lub post) lub utraty płynów (np. choroba układu pokarmowego lub wystawienie na działanie nadmiernie wysokiej temperatury). Należy monitorować chorych pod kątem pojawienia się objawów ostrego uszkodzenia nerek. W przypadku wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek należy natychmiast przerwać stosowanie leku Invokana® i rozpocząć leczenie.

Czynność nerek należy ocenić przed rozpoczęciem stosowania leku Invokana®, a następnie okresowo monitorować.

Posocznica moczopochodna i odmiedniczkowe zapalenie nerek

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń dróg moczowych, w tym posocznicę moczopochodną i odmiedniczkowe zapalenie nerek, wymagające hospitalizacji u chorych otrzymujących inhibitory SGLT2, w tym produkt leczniczy Invokana®. Leczenie inhibitorami SGLT2 zwiększa ryzyko zakażenia dróg moczowych. Należy ocenić chorych pod kątem objawów zakażenia dróg moczowych i niezwłocznie rozpocząć leczenie, jeśli jest to wskazane.

Hipoglikemia przy jednoczesnym stosowaniu z insuliną i substancjami pobudzającymi wydzielanie insuliny

Insulina i substancje pobudzające wydzielanie insuliny powodują hipoglikemię. Produkt leczniczy Invokana® może zwiększać ryzyko hipoglikemii w połączeniu z insuliną lub substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny. Należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny lub leku pobudzającego wydzielanie insuliny, aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii w przypadku stosowania w skojarzeniu z lekiem Invokana®.

Martwicze zapalenie powięzi obejmujące okolice krocza (zgorzel Fourniera)

Zgorzel Fourniera to rzadkie, ale poważne i zagrażające życiu zakażenie martwicze, wymagające pilnej interwencji chirurgicznej. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi obejmującego okolice krocza u chorych

otrzymujących inhibitory SGLT2, w tym produkt leczniczy Invokana®. Przypadki zgłaszane były niezależnie od płci. Poważne następstwa obejmowały hospitalizację, liczne operacje i zgon.

Chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®, u których wystąpiły objawy takie jak ból lub tkliwość, rumień lub obrzęk okolicy narządów płciowych lub krocza, a także gorączka lub złe samopoczucie, należy zbadać pod kątem zgorzeli Fourniera. W przypadku podejrzenia należy natychmiast rozpocząć leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania i, jeśli to konieczne, chirurgicznie usunąć zdewitalizowane tkanki. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Invokana®, monitorować poziom glukozy we krwi i zapewnić odpowiednią alternatywną terapię w celu kontroli stężenia glukozy.

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Produkt leczniczy Invokana® zwiększa ryzyko grzybiczych zakażeń narządów płciowych. U chorych po grzybiczych zakażeniach narządów płciowych w wywiadzie oraz nieobrzezanych mężczyzn ryzyko wystąpienia zdarzenia było większe. Należy monitorować chorych pod kątem objawów zakażenia i w razie wystąpienia rozpocząć leczenie.

Reakcje nadwrażliwości

W czasie stosowania produktu leczniczego Invokana® zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy oraz anafilaksję. Reakcje te zwykle występowały w czasie kilku godzin lub dni po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Invokana®. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie, leczyć i monitorować chorych do czasu ustąpienia objawów.

Złamania kości

U chorych stosujących produkt leczniczy Invokana® w badaniu CANVAS obserwowano zwiększone ryzyko złamań kości, występujące już po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania leku Invokana® należy rozważyć czynniki, wpływające na ryzyko wystąpienia złamania.

3.22.3.2. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono częste działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Invokana®. Działania niepożądane nie występowały na początku

badania, występowały częściej podczas stosowania produktu leczniczego Invokana® niż podczas stosowania placebo i występowały u $\geq 2\%$ chorych leczonych produktem leczniczym Invokana® (zarówno w dawce 100 mg, jak i 300 mg). Dane zawarte w tabeli poniżej pochodzą z czterech 26-tygodniowych badań kontrolowanych placebo, w których produkt leczniczy Invokana® stosowano w monoterapii w jednym badaniu oraz jako terapię uzupełniającą w trzech badaniach. W badaniach lek Invokana® przyjmowało łącznie 1667 chorych, a średni czas trwania ekspozycji na kanagliflozynę wyniósł 24 tygodnie.

Tabela 151.

Działania niepożądane na podstawie czterech 26-tygodniowych badań kontrolowanych placebo, zgłoszonych u $\geq 2\%$ chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®*

Działanie niepożądane (kod ICD 10)	Placebo	Invokana® 100 mg	Invokana® 300 mg
	Częstość występowania**, n (%)		
	N=646	N=833	N=834
Zakażenie dróg moczowych (N39.0) ¹⁰	25 (3,9) ¹	49 (5,9)	37 (4,4)
Częste oddawanie moczu (R35) ¹¹	5 (0,8) ²	43 (5,2) ⁶	38 (4,6)
Pragnienie (R63.1) ¹²	1 (0,2) ³	23 (2,8)	20 (2,4)
Zaparcie (K59.0)	6 (0,9)	15 (1,8)	20 (2,4)
Nudności (R11)	10 (1,6)	18 (2,2) ⁷	19 (2,3)
	N=312	N=425	N=430
Grzybicze zakażenia żeńskich narządów płciowych (N77.1) ¹³	9 (2,9) ⁴	45 (10,6)	50 (11,6)
Świąd pochwy i sromu (L29.2)	0 (0,0)	7 (1,6)	14 (3,3) ⁸
	N=334	N=408	N=404
Grzybicze zakażenia męskich narządów płciowych (N49) ¹⁴	2 (0,6) ⁵	17 (4,2)	15 (3,7) ⁹

* Cztery badania z placebo jako kontrolą obejmowały badania dotyczące zastosowania KAN jako monoterapii i trzy badania dla terapii skojarzonej z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i pioglitazonem

** Obliczenia własne, wykonane na podstawie odsetków podanych w dokumencie FDA ⁽¹⁻⁹⁾

¹⁰ Obejmuje: zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie nerek i uropesję (posocznicy moczową)

¹¹ Obejmuje wielomocz, częstomocz, zwiększenie ilości wydalanego moczu, nagłą potrzebę oddania moczu i nocne oddawanie moczu

¹² Obejmuje: pragnienie, suchość w ustach i nadmierne pragnienie

¹³ Obejmuje: kandydozę sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie sromu, grzybicze zakażenie narządów płciowych

¹⁴ Obejmuje: zapalenie żołądki, zapalenie żołądki prącia i napletka, zapalenie żołądki drożdżakami *Candida*, grzybicze zakażenie narządów płciowych

Ból brzucha był częściej zgłaszany u chorych przyjmujących produkt leczniczy Invokana® w dawce 100 mg (1,8%), 300 mg (1,7%) w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo (0,8%).

Neuropatia cukrzycowa

Występowanie działań niepożądanych dla produktu Invokana® oceniano u chorych na cukrzycę typu 2 i nefropatię cukrzycową z albuminurią >300 mg/dzień uczestniczących w badaniu *CREDENCE*⁷³. W badaniu 2201 chorych otrzymywało produkt leczniczy Invokana®, czas ekspozycji wynosił 137 tygodni.

W badaniu *CREDENCE* odsetek amputacji kończyn dolnych w grupie stosującej produkt leczniczy Invokana® w dawce 100 mg w porównaniu z placebo wyniósł odpowiednio 12,3 i 11,2 zdarzeń na 1000 chorych rocznie, średnia czasu trwania obserwacji wyniosła 2,6 roku.

W badaniu *CREDENCE* kwasica ketonowa występowała z częstością 0,21 (0,5%, 2/2200) i 0,03 (0,1%, 2/2197) na 100 pacjento-lat odpowiednio w grupie przyjmującej produkt leczniczy Invokana® i placebo. Częstość wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek była podobna w obydwu grupach.

W badaniu *CREDENCE* częstość występowania niedociśnienia wynosiła odpowiednio 2,8% i 1,5% dla produktu leczniczego Invokana® 100 mg i placebo.

Badania kontroli stężenia glukozy i badania oceniające wpływ terapii na zdarzenia sercowo-naczyniowe

Występowanie działań niepożądanych związanych z lekiem Invokana® oceniano u chorych włączonych do badań klinicznych kontrolowanych placebo i z aktywną kontrolą czynną oraz w zintegrowanej analizie badań *CANVAS* i *CANVAS-R*.

Częstość występowania i rodzaje działań niepożądanych w ośmiu badaniach klinicznych obejmujących 6177 chorych przyjmujących produkt leczniczy Invokana® były tożsame z przedstawionymi w tabeli powyżej. Działania niepożądane związane ze zmęczeniem wystąpiły u 1,8%, 2,2% i 2,0% chorych odpowiednio w grupie placebo, Invokana® 100 mg i Invokana®

⁷³ Szczegółowe dane z badania *CREDENCE* przedstawiono w załączniku

300 mg, natomiast utrata siły lub energii (tj. astenia) wystąpiła u 0,6%, 0,7% i 1,1% chorych odpowiednio w grupie placebo, Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg.

Częstość wystąpienia zapalenia trzustki (ostrego lub przewlekłego) wyniosła odpowiednio 0,1%, 0,2% i 0,1% w grupie placebo, Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg.

Nadwrażliwość (w tym rumień, wysypka, świąd, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) wystąpiła u 3,0%, 3,8% i 4,2% chorych otrzymujących odpowiednio placebo, Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg. Pięciu chorych doświadczyło ciężkich działań niepożądanych w postaci nadwrażliwości w czasie kilku godzin po ekspozycji na produkt Invokana®, w tym 4 chorych z pokrzywką i 1 chory z wysypką rozproszoną i pokrzywką. Dwóch chorych przerwało leczenie produktem Invokana®, a u jednego chorego z pokrzywką wystąpił nawrót po wznowieniu leczenia. Działania niepożądane związane z nadwrażliwością na światło (w tym nadwrażliwość na światło, wielopostaciowe osutki świetlne i oparzenia słoneczne) wystąpiły u 0,1%, 0,2% i 0,2% chorych przyjmujących odpowiednio placebo, Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg.

Inne działania niepożądane, które występowały częściej w przypadku leku Invokana® niż komparatora

Amputacja kończyn dolnych

Zwiększone ryzyko amputacji kończyny dolnej związane ze stosowaniem produktu leczniczego Invokana® w porównaniu z placebo zaobserwowano w badaniach CANVAS (5,9 vs 2,8 zdarzeń na 1000 pacjento-lat) i CANVAS-R (7,5 vs 4,2 zdarzeń na 1000 pacjento-lat). Dane dotyczące amputacji na podstawie badań CANVAS i CANVAS-R przedstawiono w tabelach poniżej

Tabela 152.
Amputacje w badaniu CANVAS

	Placebo N=1441	Invokana® 100 mg N=1445	Invokana® 300 mg N=1441	Invokana® łącznie N=2886
Chorzy z amputacją, n (%)	22 (1,5)	50 (3,5)	45 (3,1)	95 (3,3)
Amputacje ogółem	33	83	79	162
Częstość amputacji (na 1000 pacjento-lat)	2,8	6,2	5,5	5,9
HR (95% CI)	-	2,24 (1,36; 3,69)	2,01 (1,20; 3,34)	2,12 (1,34; 3,38)

Uwaga: częstość jest oparta na liczbie chorych z co najmniej jedną amputacją, a nie na całkowitej liczbie przypadków amputacji. Okres obserwacji chorego jest obliczany od dnia 1. do daty pierwszego zdarzenia amputacji. Niektórzy chorzy mieli więcej niż jedną amputację.

Tabela 153.
Amputacje w badaniu CANVAS-R

	Placebo N=2903	Invokana® 100 mg (z dawką wzrastającą do 300 mg) N=2904
Chorzy z amputacją, n (%)	25 (0,9)	45 (1,5)
Amputacje ogółem	36	59
Częstość amputacji (na 1000 pacjento-lat)	4,2	7,5
HR (95% CI)	-	1,80 (1,10; 2,93)

Uwaga: częstość jest oparta na liczbie chorych z co najmniej jedną amputacją, a nie na całkowitej liczbie przypadków amputacji. Okres obserwacji chorego jest obliczany od dnia 1. do daty pierwszego zdarzenia amputacji. Niektórzy chorzy mieli więcej niż jedną amputację.

Rak nerkowokomórkowy

W badaniu CANVAS (średni czas obserwacji 5,7 roku) częstość występowania raka nerkowokomórkowego wynosiła odpowiednio 0,15% (2/1331) i 0,29% (8/2716) dla placebo i produktu leczniczego Invokana®, z wyłączeniem chorych, u których czas obserwacji był krótszy niż 6 miesięcy, krótszy niż 90 dni leczenia lub chorych na raka nerkowokomórkowego w wywiadzie. Ze względu na ograniczoną liczbę przypadków nie można było ustalić związku przyczynowego z produktem leczniczym Invokana®.

Działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości

Lek Invokana® powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości płynu wewnątrznaczyniowego. W badaniach klinicznych dotyczących kontroli glikemii, leczenie produktem leczniczym Invokana® było związane z zależnym od dawki zwiększeniem częstości występowania działań niepożądanych związanych ze zmniejszeniem płynów (np. niedociśnienie, zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenia i odwodnienie). Zwiększoną częstość obserwowano u chorych otrzymujących dawkę 300 mg. Na wzrost częstości występowania działań niepożądanych związanych ze zmniejszeniem objętości płynów wewnątrznaczyniowych w badaniach wpływało stosowanie diuretyków pętlowych, umiarkowane zaburzenia czynności nerek (eGFR od 30 do >60 ml/min/1,73 m²) oraz wiek ≥ 75 r.ż.

Tabela 154.

Odsetek chorych z co najmniej jednym działaniem niepożądanym związanym ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej płynów

Dane demograficzne	Komparator *	Invokana® 100 mg	Invokana® 300 mg
	[%]	[%]	[%]
Populacja ogółem	1,5	2,3	3,4
Chorzy w wieku ≥ 75 r.ż. **	2,6	4,9	8,7
eGFR >60 ml/min/1,73 m ² **	2,5	4,7	8,1
Stosowanie diuretyków pętlowych	4,7	3,2	8,8

* Placebo oraz substancje czynne.

** Chorzy mogą mieć więcej niż 1 z wymienionych czynników ryzyka

Upadki

Łączna analiza danych z 9 badań klinicznych w których średnia ekspozycja na KAN wynosiła 85 tygodni wskazuje, że upadek wystąpił u 1,3%, 1,5% i 2,1% chorych przyjmujących odpowiednio placebo, lek Invokana® 100 mg i lek Invokana® 300 mg. Większe ryzyko upadków u chorych leczonych lekiem Invokana® obserwowano w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia.

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

W czterech badaniach klinicznych dotyczących kontroli poziomu glikemii, zakażenia grzybicze żeńskich narządów płciowych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy, kandydoza sromu i pochwy oraz zapalenie sromu i pochwy) wystąpiły u 2,8%, 10,6% i 11,6% kobiet leczonych odpowiednio placebo, Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg. U chorych z zakażeniami grzybiczymi narządów płciowych w wywiadzie prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń grzybiczych narządów płciowych było większe podczas stosowania produktu leczniczego Invokana®. Kobiety otrzymujące kanagliflozynę, u których rozwinęły się zakażenia grzybicze narządów płciowych, wymagały leczenia doustnymi lub miejscowymi środkami przeciwgrzybiczymi i przeciwbakteryjnymi, ze względu na częste nawroty. U kobiet przerwanie leczenia z powodu zakażeń grzybiczych narządów płciowych wystąpiło odpowiednio u 0% i 0,7% chorych otrzymujących placebo i lek Invokana®.

Zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych (w tym drożdżakowe zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka) wystąpiły u 0,7%, 4,2% i 3,8% mężczyzn otrzymujących odpowiednio placebo Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg. Zakażenia grzybicze męskich

narządów płciowych występowały częściej u nieobrzezanych mężczyzn i mężczyzn z zapaleniem prącia lub napletka prącia w wywiadzie. Chorzy płci męskiej, u których rozwinęły się zakażenia grzybicze narządów płciowych podczas stosowania produktu leczniczego Invokana® częściej doświadczyli nawracających zakażeń (22% w grupie przyjmującej lek Invokana® w porównaniu 0% w grupie placebo) i wymagali leczenia doustnymi lub miejscowymi środkami przeciwgrzybiczymi i środkami przeciwbakteryjnymi. U mężczyzn przerwanie leczenia z powodu zakażeń grzybiczych narządów płciowych wystąpiło odpowiednio u 0% i 0,5% chorych otrzymujących placebo i lek Invokana®.

W zbiorczej analizie 8 badań z randomizacją, oceniających kontrolę glikemii, stwierdzono u 0,3% nieobrzezanych mężczyzn leczonych produktem Invokana®, a 0,2% wymagało leczenia stulejki przez obrzezanie.

Hipoglikemia

We wszystkich badaniach dotyczących kontroli glikemii hipoglikemię definiowano jako każde zdarzenie niezależnie od objawów, w przypadku którego udokumentowano hipoglikemię biochemiczną (dowolna wartość glukozy ≤ 70 mg/dl). Hipoglikemię o ciężkim stopniu nasilenia zdefiniowano jako zdarzenie zgodne z hipoglikemią, w którym chory wymagał pomocy drugiej osoby w celu wyzdrowienia, w związku z utratą przytomności lub z powodu napadu padaczkowego (niezależnie od tego, czy uzyskano dokumentację biochemiczną niskiego stężenia glukozy). W badaniach klinicznych dotyczących kontroli glikemii epizody hipoglikemii występowały z większą częstością, przy jednoczesnym stosowaniu produktu Invokana® z insuliną lub pochodnymi sulfonylmocznika.

Złamania kości

W badaniu klinicznym CANVAS częstość występowania wszystkich stwierdzonych złamań kości wynosiła 1,09, 1,59 i 1,79 zdarzeń na 100 pacjento-lat odpowiednio dla grupy placebo, Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg. Niewielkie urazy były prawdopodobną przyczyną złamań (np. upadek z niewielkiej wysokości) w dystalnej części kończyn górnych i dolnych.

Testy laboratoryjne i obrazowanie

Wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i zmniejszenie eGFR

Produkt leczniczy Invokana® powoduje wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie szacowanego GFR. U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wzrost stężenia kreatyniny w surowicy na ogół nie przekracza 0,2 mg/dl, występuje w czasie pierwszych 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie stabilizuje się. Wzrost inny niż opisany wymaga oceny w celu wykluczenia możliwości ostrego uszkodzenia nerek. Ostry wpływ na eGFR ustępuje po przerwaniu leczenia. Ostre zmiany hemodynamiczne mogą zatem odgrywać rolę w zmianach czynności nerek obserwowanych podczas stosowania produktu Invokana®.

Wzrost poziomu potasu w surowicy

W zbiorczej populacji chorych (N=723) w badaniach kontrolnych glikemii z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 45 do mniej niż 60 ml/min/1,73 m²), zwiększenie stężenia potasu w surowicy do ponad 5,4 mEq/l i 15% powyżej wartości wyjściowej wystąpiło u 5,3%, 5,0% i 8,8% chorych leczonych odpowiednio placebo, Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg. Podwyższenie o ciężkim stopniu nasilenia ($\geq 6,5$ mEq/l) wystąpiło u 0,4% chorych leczonych placebo, u żadnego chorego leczonego produktem Invokana® 100 mg oraz u 1,3% chorych leczonych produktem Invokana® 300 mg.

Zwiększenie stężenia potasu obserwowano częściej u chorych z podwyższonym stężeniem potasu na początkowym etapie badania. Wśród chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek około 84% przyjmowało leki wpływające na wydalanie potasu, takie jak leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny.

W badaniu *CREDENCE* nie stwierdzono różnicy w stężeniu potasu w surowicy, nasileniu się hiperkaliemii oraz bezwzględnego ($>6,5$ mEq/l) lub względnego ($>GGN$ i $>15\%$ wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej) zwiększenia stężenia potasu w surowicy po zastosowaniu produktu leczniczego Invokana® 100 mg w porównaniu z placebo.

Wzrost poziomu cholesterolu lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C) i cholesterolu lipoprotein o gęstości innej niż duża (non-HDL-C)

W badaniach klinicznych zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie stężenia LDL-C po zastosowaniu produktu leczniczego Invokana®. Średnie zmiany (zmiany procentowe) w stosunku do wartości wyjściowych stężenia LDL-C w porównaniu z placebo wynosiły 4,4 mg/dl

(4,5%) i 8,2 mg/dl (8,0%) odpowiednio dla leku Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg. Średnie wyjściowe poziomy LDL-C wynosiły od 104 do 110 mg/dl we wszystkich leczonych grupach.

Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie stężenia non-HDL-C po zastosowaniu produktu leczniczego Invokana®. Średnie zmiany (zmiany procentowe) w stosunku do wartości wyjściowych stężenia non-HDL-C w porównaniu z placebo wynosiły 2,1 mg/dl (1,5%) i 5,1 mg/dl (3,6%) odpowiednio dla Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg. Średnie wyjściowe poziomy non-HDL-C wynosiły od 140 do 147 mg/dl we wszystkich leczonych grupach.

Wzrost stężenia hemoglobiny

Średnie zmiany (zmiany procentowe) stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej wyniosły -0,18 g/dl (-1,1%) w przypadku placebo, 0,47 g/dl (3,5%) w przypadku produktu Invokana® 100 mg oraz 0,51 g/dl (3,8%) z Invokana® 300 mg. Średnia wyjściowa wartość hemoglobiny wynosiła około 14,1 g/dl we wszystkich leczonych grupach. Pod koniec leczenia 0,8%, 4,0% i 2,7% chorych leczonych odpowiednio placebo, Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg miało hemoglobinę powyżej górnej granicy normy.

Zmniejszenie się gęstości mineralnej kości

Gęstość mineralną kości (BMD) mierzono metodą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii w badaniu klinicznym z udziałem 714 chorych w podeszłym wieku (średni wiek 64 lata). Po 2 latach u chorych losowo przydzielonych do grupy stosującej lek Invokana® 100 mg i Invokana® 300 mg spadek BMD (skorygowany o placebo) w całym biodrze wyniósł odpowiednio 0,9% i 1,2% oraz w odcinku lędźwiowym kręgosłupa odpowiednio 0,3% i 0,7%. Ponadto skorygowane względem placebo spadki BMD wyniosły 0,1% w szyjce kości udowej w przypadku obu dawek produktu Invokana® i 0,4% na dystalnym przedramieniu u chorych przyjmujących Invokana® 300 mg. Zmiana w odcinku dystalnym przedramienia wyniosła 0% u chorych przyjmujących Invokana® 100 mg.

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane u chorych stosujących lek Invokana®:

- kwasica ketonowa;

-
- ostre uszkodzenie nerek;
 - anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy;
 - posocznica moczopochodna i odmiedniczkowe zapalenie nerek;
 - martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera).
-

3.22.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.22.4.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność kanagliflozyny zależy od czynności nerek i jest zmniejszona u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, a prawdopodobnie brak skuteczności u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73m² lub CrCl < 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.

Dlatego konieczne jest ograniczenie dawki kanagliflozyny 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 kanagliflozyny u chorych z eGFR < 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 45 ml/min. Kanagliflozyny 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 kanagliflozyny, a następnie co najmniej raz w roku;
- ⊗ przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania 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, tj. eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 45 ml/min, należy przerwać stosowanie kanagliflozyny.

Stosowanie u chorych z ryzykiem działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Ze względu na mechanizm działania, kanagliflozyna, zwiększając wydzielanie glukozy do moczu, indukuje diurezę osmotyczną, co może zmniejszać objętość wewnątrznaczyniową i

ciśnienie krwi. W kontrolowanych badaniach klinicznych kanagliflozyny, 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 kanagliflozyną może stanowić ryzyko, takich jak pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego, pacjenci z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², chorzy stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, chorzy stosujący diuretyki lub pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65).

Podczas pierwszych 6 tygodni leczenia kanagliflozyną stwierdzano zasadniczo niewielkie średnie zmniejszenie eGFR z powodu nadmiernej utraty płynów. U opisanych wyżej chorych, bardziej narażonych na zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, stwierdzano czasami większe zmniejszenie wartości eGFR (> 30%), która następnie poprawiała się i niezbyt często było konieczne przerwanie leczenia kanagliflozyną.

Należy doradzić chorym, by zgłaszali objawy nadmiernej utraty płynów. Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u chorych przyjmujących diuretyki pętlowe lub z nadmierną utratą płynów, np. z powodu ostrej choroby (takiej jak choroba żołądka i jelit).

U chorych otrzymujących kanagliflozynę, 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 czynności nerek) i stężeń elektrolitów w surowicy. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania kanagliflozyny u chorych, u których wystąpi hipowolemia, do czasu wyrównania parametrów. W razie przerwania stosowania, należy rozważyć częstsze monitorowanie stężenia glukozy.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U chorych leczonych inhibitorami SGLT2, w tym kanagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej, 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 kanagliflozyny zwiększa ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej. Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficzných 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, czy u chorego nie występuje cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie kanagliflozyną u chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem cukrzycowej kwasicy ketonowej. Należy przerwać leczenie u chorych hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. U tych chorych zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie kanagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe i po ustabilizowaniu się stanu chorego.

Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie, predysponujące chorego do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Do chorych ze zwiększonym ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej zalicza się chorych z małą rezerwą czynnościową komórek beta [np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie], pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u chorych, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę. Nie należy stosować kanagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych chorych. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że cukrzycowej kwasicy ketonowej występuje często u chorych z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

Amputacje kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych kanagliflozyny, u chorych z cukrzycą typu 2 z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) lub co najmniej 2 czynnikami ryzyka CVD, stwierdzono około 2-krotnie większe ryzyko amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palców i śródstopia) u pacjentów leczonych kanagliflozyną.

Ponieważ nie ustalono mechanizmów, nie są znane czynniki ryzyka amputacji, oprócz ogólnych czynników ryzyka.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Invokana®, należy wziąć pod uwagę w wywiadzie chorego czynniki, które mogą zwiększać ryzyko amputacji. Jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację chorych z wysokim ryzykiem amputacji i informowanie pacjentów o tym, jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia. Należy rozważyć również przerwanie leczenia produktem leczniczym Invokana® u chorych, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyny dolnej, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego również jako zgorzel Fourniera) u kobiet i mężczyzn przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale poważne i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenie, które wymaga natychmiastowej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Chorym należy zalecić, aby zwrócili się o pomoc lekarską, jeśli wystąpi u nich kombinacja objawów takich jak ból, tkliwość, rumień lub obrzęk w okolicy narządów płciowych lub krocza z gorączką lub złym samopoczuciem. Należy pamiętać, że martwicze zapalenie powięzi może poprzedzać infekcja narządów moczowo-płciowych lub ropień krocza. Jeśli podejrzewa się martwicę Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Invokana® i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym zastosowanie antybiotyków i oczyszczenie chirurgiczne).

Zwiększone wartości hematokrytu

Podczas terapii kanagliflozyną stwierdzano zwiększenie wartości hematokrytu dlatego należy dokładnie obserwować chorych ze zwiększonym już początkowo hematokrytem.

Chorzy w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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 lat częściej stwierdzano działania niepożądane, związane z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy, związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto, u tych pacjentów notowano większe spadki wartości eGFR.

Grzybicze zakażenia narządów płciowych

W badaniach klinicznych stwierdzano u kobiet kandydozę sromu i pochwy, a u mężczyzn zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia, co wynika ze zwiększonego wydzielania glukozy do moczu w mechanizmie hamowania kotransportera sodu i glukozy 2 (SGLT2) przez kanagliflozynę. U mężczyzn i kobiet z zakażeniami grzybiczymi w wywiadzie częściej występowały zakażenia.

Zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia występowały głównie u nieobrzezanych chorych, u których w niektórych przypadkach skutkowało to stulejką i (lub) obrzezaniem.

Większość zakażeń grzybiczych narządów płciowych leczono miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi zaleconymi przez lekarza lub samodzielnie, kontynuując jednocześnie terapię produktem leczniczym Invokana®.

Niewydolność serca

Doświadczenie dotyczące chorych z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA jest ograniczone oraz brak danych z badań klinicznych dotyczących chorych z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA stosujących kanagliflozynę.

Badania laboratoryjne moczu

U chorych przyjmujących kanagliflozynę wyniki testu wykrywającego glukozę w moczu są pozytywne, co wynika z jej mechanizmu działania.

Nietolerancja laktozy

Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

3.22.4.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 18248 chorych z cukrzycą typu 2, w tym u 11078 chorych leczonych kanagliflozyną i 7170 chorych leczonych komparatorem, otrzymujących produkt leczniczy w 14 podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych 3. i 4. fazy. W sumie leczono 10134 chorych w dwóch dedykowanych badaniach sercowo-naczyniowych, a ekspozycja trwała średnio 149 tygodni (średnia ekspozycja wynosiła 223 tygodnie w badaniu CANVAS i 94 tygodni w badaniu CANVAS-R), a także leczono 8114 chorych w 12 podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych 3. i 4. fazy z obserwacją trwającą średnio 49 tygodni.

Podstawową ocenę bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzono w zbiorczej analizie (n = 2313) czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (monoterapia i terapia skojarzona z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem oraz metforminą i pioglitazonem).

Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. Reakcjami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia u $\geq 0,5\%$ wszystkich chorych otrzymujących kanagliflozynę w tych badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia (0,5% mężczyzn). Dokonano dodatkowych analiz bezpieczeństwa (włączając dane długoterminowe) z danych z całego programu kanagliflozyny (badania z placebo i z aktywną kontrolą), aby ocenić zgłoszone objawy niepożądane w celu identyfikacji działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w tabeli poniżej wynikają ze zbiorczej analizy badań z kontrolą placebo i czynnym komparatorem opisanych powyżej. Dołączono również działania

niepożądane kanagliflozyny stwierdzone na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Kody według klasyfikacji ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisano działaniom niepożądanym występującym bardzo często.

Tabela 155.

Częstość występowania działań niepożądanych z badań z kontrolą placebo i czynnym komparatorem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u chorych leczonych kanagliflozyną

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza sromu i pochwy (N77.1) [#]	Bardzo często
	Zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia ^{##} , zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodną stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)	Często
	Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)	Nieznana częstość
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
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie Pragnienie** Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość na światło Wysypka*** Pokrzywka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy [^]	Rzadko

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamania kości ^{^^}	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Wielomocz lub częstomocz ^{^^^}	Często
	Niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)	Niezbyt 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
Procedury medyczne i chirurgiczne	Amputacje kończyn dolnych (szczególnie palucha) szczególnie u chorych z wysokim ryzykiem choroby serca	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Invokana®*

*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

3.22.4.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Amputacje kończyn dolnych

U chorych z cukrzycą typu 2 z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka CVD, stwierdzono około 2-krotnie większe ryzyko amputacji w obrębie kończyn dolnych u chorych leczonych kanagliflozyną w zintegrowanym programie badawczym CANVAS i CANVAS-R, dwóch dużych, randomizowanych długoterminowych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u 10134 chorych. Różnice wystąpiły już w pierwszych 26 tygodniach terapii. Chorych w badaniach CANVAS i CANVAS-R obserwowano odpowiednio przez średnio 5,7 i 2,1 lat. Niezależnie od leczenia kanagliflozyną czy placebo, ryzyko amputacji było największe u chorych z wcześniejszą amputacją, chorobą naczyń obwodowych i neuropatią w podstawowym wywiadzie. Ryzyko amputacji w obrębie kończyny dolnej nie zależało od dawki. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące amputacji w zintegrowanym programie badawczym CANVAS. W innych badaniach cukrzycy typu 2 z zastosowaniem kanagliflozyny, do których włączono ogólną populację chorych z cukrzycą w liczbie 8114 chorych, nie stwierdzono różnic ryzyka amputacji w obrębie kończyny dolnej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 156.

Zintegrowana analiza danych dotyczących amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R

	PLC N = 4344	KAN N = 5790
Całkowita liczba badanych ze zdarzeniem, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Częstość występowania (na 100 osobolat)	0,34	0,63
Iloraz ryzyka (95% CI) vs. placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Mała amputacja, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Duża amputacja, n (%)**	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Uwaga: Częstość wyliczona na podstawie liczby pacjentów z co najmniej jedną amputacją, a nie całkowitej liczby zdarzeń amputacji. Czas obserwacji pacjenta liczony jest od dnia 1. do daty pierwszego zdarzenia amputacji. Niektórzy chorzy mieli więcej niż jedną amputację. Odsetek małych i dużych amputacji wyliczony na podstawie najwyższego miejsca amputacji u każdego chorego.

*palec i śródstopie

**kostka, poniżej kolana i powyżej kolana

Wśród chorych, którzy mieli amputację, najczęstszymi lokalizacjami były palce i śródstopie (71%) w obu grupach terapeutycznych (patrz tabela 2). Wielokrotne amputacje (niektóre

obejmujące obie dolne kończyny) stwierdzano niezbyt często i w podobnych proporcjach w obu grupach terapeutycznych.

Najczęstszymi medycznymi zdarzeniami, związanymi z koniecznością amputacji w obu grupach terapeutycznych, były zakażenia dolnych kończyn, cukrzycowe owrzodzenia stopy, choroba tętnic obwodowych i martwica.

Działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów

W zbiorczej analizie czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo, 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% po dawce 100 mg kanagliflozyny, 1,3% po dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,1% po placebo.

Częstość działań niepożądanych podczas leczenia kanagliflozyną w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna jak po podaniu leków porównawczych.

W jednym z długoterminowych badań CANVAS dotyczących układu sercowo-naczyniowego, z udziałem chorych na ogół starszych, z większym odsetkiem powikłań cukrzycowych, częstość działań niepożądanych, związanych z nadmierną utratą płynów, wyniosła 2,3 po dawce 100 mg kanagliflozyny, 2,9 po dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,9 zdarzeń na 100 pacjento-lat po zastosowaniu placebo.

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych, przeprowadzono większą zbiorczą analizę (n = 12441) chorych z 13 kontrolowanych badań 3. i 4. fazy, obejmujących obie dawki kanagliflozyny. W tej zbiorczej analizie, u chorych stosujących diuretyki pętlowe, chorych z początkowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² i chorych w wieku ≥ 75 lat, częstość występowania tych działań niepożądanych była na ogół większa. U chorych stosujących diuretyki pętlowe częstości wynosiły 5,0 po dawce 100 mg kanagliflozyny i 5,7 po dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 4,14 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupie kontrolnej. U chorych z początkowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m², częstości wynosiły 5,2 po dawce 100 mg kanagliflozyny i 5,4 po dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 3,1 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupie kontrolnej. U chorych w wieku ≥ 75 lat częstości wynosiły 5,3 po dawce 100 mg kanagliflozyny i 6,1 po dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat

ekspozycji w grupie kontrolnej. W badaniu dotyczącym układu sercowo-naczyniowego i w 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 występowały częściej podczas leczenia kanagliflozyną.

Hipoglikemia w terapii skojarzonej z insuliną lub sekretagogami insuliny

Częstość występowania hipoglikemii była mała (około 4%) w grupach terapeutycznych, w tym w grupie placebo, podczas stosowania produktu w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z metforminą. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia insuliną, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 49,3%, 48,2% i 36,8% chorych leczonych odpowiednio kanagliflozyną w dawce 100 mg, 300 mg i placebo, a ciężka hipoglikemia wystąpiła u odpowiednio 1,8%, 2,7% i 2,5% pacjentów, otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg i placebo. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia sulfonilomocznikiem, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 4,1%, 12,5% i 5,8% chorych otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg i placebo.

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Kandydozę sromu i pochwy (w tym zapalenie sromu i pochwy oraz zakażenie grzybicze sromu i pochwy) stwierdzano u odpowiednio 10,4% i 11,4% kobiet leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu z 3,2% dla placebo. Większość przypadków kandydozy sromu i pochwy wystąpiło w ciągu pierwszych czterech miesięcy leczenia kanagliflozyną. U kobiet przyjmujących kanagliflozynę, 2,3% miało więcej niż jedną infekcję. Generalnie, 0,7% wszystkich kobiet odstawiło kanagliflozynę z powodu kandydozy sromu i pochwy. W programie CANVAS czas trwania zakażenia był dłuższy w grupie otrzymującej kanagliflozynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Drożdżakowe zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia występowały u mężczyzn z częstością 2,98 i 0,79 zdarzeń na 100 pacjento-lat otrzymujących odpowiednio kanagliflozynę lub placebo. U 2,4% mężczyzn otrzymujących kanagliflozynę wystąpiła więcej niż jedna infekcja. Częstość odstawienia kanagliflozyny z powodu drożdżakowego zapalenia żołądki lub zapalenia żołądki i napletka prącia wynosiła 0,37 zdarzeń na 100 pacjento-lat. Stulejkę zgłaszano z częstością 0,39 i 0,07 zdarzeń na 100 pacjento-lat podczas otrzymywania odpowiednio kanagliflozyny i placebo.

Obrzezania dokonywano z częstością 0,31 i 0,09 zdarzeń na 100 pacjento-lat podczas otrzymywania odpowiednio kanagliflozyny i placebo.

Zakażenia dróg moczowych

Zakażenia dróg moczowych zgłaszano częściej podczas stosowania kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg (odpowiednio 5,9% vs 4,3%) w porównaniu z 4,0% dla placebo. Większość zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, bez zwiększenia częstości ciężkich reakcji niepożądanych. Osoby badane reagowały na standardowe leczenie jednocześnie kontynuując terapię kanagliflozyną.

Złamania kości

W badaniu dotyczącym układu sercowo-naczyniowego (CANVAS), przeprowadzonym u 4327 leczonych osób z rozpozną chorobą sercowo-naczyniową lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, częstość przypisanych złamań kości wynosiła odpowiednio: 1,6, 1,8 i 1,1 na 100 pacjento-lat obserwacji u otrzymujących odpowiednio kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg lub placebo. Różnice w częstości złamań wystąpiły po raz pierwszy w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia. W drugim badaniu, dotyczącym układu sercowo-naczyniowego (CANVAS-R), przeprowadzonym u 5807 leczonych osób z rozpozną chorobą sercowo-naczyniową lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, częstość przypisanych złamań kości wynosiła odpowiednio: 1,1 i 1,3 zdarzeń na 100 pacjento-lat obserwacji u otrzymujących odpowiednio kanagliflozynę lub placebo. W innych badaniach kanagliflozyny, u chorych z cukrzycą typu 2, obejmujących ogólną populację 8114 pacjentów z cukrzycą, nie stwierdzono różnic w częstości złamań w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość przypisanych złamań kości wynosiła odpowiednio: 1,1 i 1,3 zdarzeń na 100 pacjento-lat obserwacji u otrzymujących odpowiednio kanagliflozynę lub lek kontrolny. Po 104 tygodniach leczenia kanagliflozyna nie wpływała niekorzystnie na gęstość mineralną kości.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W zbiorczej analizie 13 badań klinicznych z kontrolą placebo oraz aktywną kontrolą wykazano, że profil bezpieczeństwa kanagliflozyny u chorych w podeszłym wieku jest zasadniczo zgodny

z profilem u młodszych chorych. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstość występowania działań niepożądanych, związanych z nadmierną utratą płynów (takich jak: zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie), była większa i wynosiła odpowiednio 5,3, 6,1 i 2,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 mg i w grupie kontrolnej. Stwierdzono zmniejszenie wartości eGFR (-3,4 i -4,75 ml/min/1,73m² p.c.) odpowiednio w grupach kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną (-4,2 ml/min/1,73m² p.c. Średnie początkowe wartości eGFR wynosiły odpowiednio 62,5, 64,7 i 63,5 ml/min/1,73m² p.c. w grupach kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z początkowym eGFR < 60 ml/min/1,73 m² częstość występowania działań niepożądanych, związanych z nadmierną utratą płynów (takich jak: zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie), była większa i wynosiła odpowiednio 5,3, 5,1 i 3,1 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 mg i w grupie placebo.

Całkowita częstość występowania zwiększonego stężenia potasu w surowicy była większa u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i wynosiła odpowiednio 4,9, 6,1 i 5,4 7,5%, 12,3% i 8,1% zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 mg i w grupie placebo. Zasadniczo zmiany były przemijające i nie było konieczności zastosowania swoistego leczenia.

U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu o 9,2 $\mu\text{mol/l}$ oraz azotu mocznikowego we krwi o około 1,0 mmol/l stwierdzano po obu dawkach kanagliflozyny.

Częstość występowania kiedykolwiek podczas leczenia większego zmniejszenia wartości eGFR ($> 30\%$), wynosiła odpowiednio 7,3, 8,1 i 6,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 m i w grupie placebo. Podczas ostatniej oceny częstości występowania tych spadków, wartości eGFR wynosiły 3,3 u chorych przyjmujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 2,7 u chorych przyjmujących kanagliflozynę w dawce 300 mg i 3,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na placebo. Pacjenci leczeni kanagliflozyną, niezależnie od początkowej wartości eGFR, doświadczali wstępnego spadku wartości

średniego eGFR. Następnie wartość eGFR utrzymywała się lub stopniowo zwiększała się w trakcie terapii. Średnia wartość eGFR wracała do wartości początkowej po odstawieniu leczenia, co wskazuje, że zmiany hemodynamiczne mogą mieć znaczenie w tych zmianach czynności nerek.

3.22.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLWMIpB

W komunikacie wydanym przez URPLWMIpB 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 wewnątrznaczyniowa⁷⁴.

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

⁷⁴ w aktualnym *ChPL Invokana®* wskazano, iż nadal nie ustalono mechanizmów, przez co nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka

i podmiotowych objawów utraty wody i elektrolitów oraz zapewnić chorym wystarczające nawodnienie, aby zapobiec zmniejszeniu objętości płynu zewnątrzkomórkowego.

3.22.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* 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 lipca 2020 r.

Tabela 157.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 748
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	103
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	82
Zaburzenia układu immunologicznego	95
Zaburzenia endokrynologiczne	10
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 798
Zaburzenia psychiczne	230
Zaburzenia układu nerwowego	881
Zaburzenia w obrębie oka	119
Zaburzenia ucha i błędnika	25
Zaburzenia serca	502
Zaburzenia naczyniowe	611
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	271
Zaburzenia żołądka i jelit	796
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	71
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 826

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	439
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2 858
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	162
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	14
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 189
Badania diagnostyczne	1 110
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	910
Uwarunkowania społeczne	34
Procedury medyczne i chirurgiczne	3 658
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	15

Łącznie odnotowano 11 511 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia w procedurach medycznych i chirurgicznych.

3.22.7. 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 158.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6 625
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	199
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	124
Zaburzenia układu immunologicznego	227
Zaburzenia endokrynologiczne	27
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 341
Zaburzenia psychiczne	554
Zaburzenia układu nerwowego	2 081
Zaburzenia w obrębie oka	288
Zaburzenia ucha i błędnika	80
Zaburzenia serca	733
Zaburzenia naczyniowe	793
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	523
Zaburzenia żołądka i jelit	2 120
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	140
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 690
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 002
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3 992
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	14
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	605
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	31
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 411
Badania diagnostyczne	3 461
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 245
Uwarunkowania społeczne	82
Procedury medyczne i chirurgiczne	3 433
Kwestie związane z produktem	103

U chorych leczonych KAN najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia

ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia w procedurach medycznych i chirurgicznych.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem wszystkich refundowanych komparatorów (nie mniej jednak podjęto próbę wykonania porównania pośredniego, które pozwoliło na przedstawienie w analizie dodatkowego porównania KAN+MET+SU względem metforminy podawanej w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika oraz z insuliną bazową – badania *CANTATA-MSU* i *Russel-Jones 2009* poprzez grupę PLC+MET+SU jako wspólną referencję);
- ⊗ populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy w przypadku terapii skojarzonej trójlekowej obejmuje chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponieważ w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy w którym uczestniczyliby chorzy tylko z takiej populacji i w którym porównywano by badaną interwencję względem wskazanych komparatorów, zdecydowano o włączeniu do analizy dla terapii trójlekowej badań dla szerszej populacji chorych. Należy jednak zauważyć iż we włączonym do analizy badaniu *CANTATA-D2* stężenie HbA_{1c} wynosiło w chwili rozpoczęcia badania poniżej 8,0% aż u 49% chorych w grupie badanej i u 46% chorych w grupie kontrolnej i z badania wykluczono chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie. Co więcej w raporcie, w ramach analizy dodatkowej przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, poziomu HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania, liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oraz czasu trwania cukrzycy typu 2 na podstawie publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015*, w których przedstawiono analizy *post-hoc*, w ramach których łącznie oceniano dane z 4 randomizowanych badań klinicznych dla KAN, fazy III, kontrolowanych PLC. W badaniach tych stosowano KAN w dawce 100 mg i 300 mg, w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem. Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT2 lub inne leki obniżające

stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*);

- ⊗ 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;
- ⊗ w publikacji *Patel 2016* dla części punktów końcowych dla których nie przedstawiono wartości n, odsetki obliczono dla wartości N wskazanej w publikacji. Obliczony odsetek nieznacznie różnił się od wartości wskazanej przez autorów publikacji. Przyczyna rozbieżności nie jest znana. 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);
- ⊗ 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 badaniu *Bataineh 2019* nie zastosowano zaślepienia (badanie otwarte);
- ⊗ autorzy publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* wskazali iż testowanie statystyczne dla porównania KAN vs PLC nie było zakładane dla oceny skuteczności w ramach analizy *post-hoc* (w ramach analizy *post-hoc* nie raportowano p-wartości), ale w celach opisowych przedstawiono w publikacjach 95% CI. Dlatego też zdecydowano o wskazaniu w raporcie istotności statystycznej dla różnic między grupami na podstawie 95% CI wskazanych przez autorów badania;
- ⊗ w badaniu *CANTATA-MSU* istniała możliwość zastosowania insuliny w ramach terapii ratunkowej. W badaniu nie wskazano jaki odsetek chorych stosował insulinoterapię w tym przypadku;

-
- ⊗ zgodnie z treścią *ChPL Invokana*® zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U chorych, którzy tolerują dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi ≥ 60 ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę. W badaniu *Bataineh 2019* i *CANTATA-D2* kanagliflozynę oceniano jedynie w dawce 300 mg. Nie przedstawiono danych dla KAN w dawce 100 mg;
 - ⊗ nie odnaleziono dla analizowanej interwencji badań obserwacyjnych z grupą kontrolną spełniających kryteria włączenia do analizy, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów. Odnaleziono jednak dla badanej interwencji badanie obserwacyjne jednoramienne, którego wyniki zamieszczono w raporcie;
 - ⊗ 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 glimepyryd 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;
 - ⊗ w raporcie uwzględniono wyniki analiz *post-hoc*. Należy zaznaczyć, że uwzględniono jedynie publikacje w których przedstawiono dodatkowe wyniki dla wskazanych w kryteriach punktów końcowych kluczowych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa
-

ocenianej interwencji lub wyniki dla podgrup chorych kluczowych pod kątem rozpatrywanej populacji docelowej;

- ⊗ w badaniu *SITA-CANA* dane dotyczące zmiany stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w przypadku chorych z umiarkowaną jak i słabą kontrolą glikemii na początku badania oceniano w ramach analizy eksploracyjnej;
- ⊗ 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* i *Bataineh 2019*

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 znamienne statystycznie różnicę między grupą badaną a kontrolną wykazano tylko w przypadku grupy stosującej KAN w dawce 300 mg.

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie stężenie HbA_{1c} było niższe w grupie stosującej KAN+MET (7,68%) niż w grupie GLI+MET (7,76%). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

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. **Dobra kontrola glikemii** definiowana jako stężenie HbA_{1c} wynoszące poniżej 8% w czasie 104 tygodni leczenia występowała częściej w grupie badanej (około 84% chorych) niż w grupie kontrolnej (około 76% chorych), a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść terapii KAN. Natomiast słaba kontrola glikemii czyli HbA_{1c} wynoszące powyżej 9% odnotowano w badaniu istotnie statycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno w czasie 52 tygodni obserwacji jak i 104 tygodni.

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). Wyniki analizy *post-hoc* przedstawione w publikacji *Patel 2016* wskazują, że dobra kontrola glikemii występowała w badaniu w obu rozpatrywanych okresach obserwacji istotnie statycznie częściej w przypadku grupy badanej niż kontrolnej. Słabą kontrolę glikemii czyli stężenie HbA_{1c} powyżej 9% odnotowano zaś częściej w grupie kontrolnej niż badanej, a różnice między grupami dla oceny po 52 i 104 tygodniach obserwacji były istotne statystycznie na korzyść terapii KAN.

W badaniu *CANTATA-SU* 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 badaniu *CANTATA-SU* zarówno w czasie 52 jak i 104 tygodni obserwacji częstość występowania **BMI** ≤ 30 kg/m² była istotnie statystycznie większa u chorych stosujących KAN (dotyczy obu ocenianych dawek KAN) niż w grupie GLI+MET. Co więcej wyniki analizy przedstawione w publikacji *Patel 2016* wskazują, że w przypadku obu dawek KAN zarówno po 52 tygodniach obserwacji jak i po 104 tygodniach obserwacji wykazano większy odsetek chorych otyłych lub z nadwagą u których odnotowano utratę masy ciała o $\geq 4,5$ kg względem wartości początkowych.

W przypadku obu ocenianych dawek KAN zarówno po 52 jak i po 104 tygodniach obserwacji wykazano, że **jednoczesna redukcja stężenia HbA_{1c} i masy ciała** występowała zdecydowanie częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnice między grupami było istotne statystycznie na korzyść KAN. Niskie wartości parametru NNT wynoszące 2-3 wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

W badaniu *CANTATA-SU* w czasie 52 tygodni obserwacji istotnie większy odsetek chorych stosujących KAN (obie dawki) osiągnął wartości **docelowe ciśnienia krwi** w porównaniu do grupy kontrolnej. Dla dawki KAN 300 mg różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej także dla 104 tygodni obserwacji.

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie **stężenie FBG** było niższe w grupie stosującej KAN+MET niż w grupie GLI+MET. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

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.

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie stężenie trójglicerydów było niższe w grupie stosującej KAN+MET niż w grupie GLI+MET. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. Średnie stężenie cholesterolu LDL i HDL było natomiast wyższe w grupie badanej niż kontrolnej. Różnica między grupami w przypadku stężenia cholesterolu LDL była istotna statystycznie (na niekorzyść grupy badanej).

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. Według danych przedstawionych w publikacji *Bailey 2014* **dobra kontrola glikemii** tj. stężenie HbA_{1c} wynoszące poniżej 8,0% odnotowano w badaniu istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (85%) niż kontrolnej (66%). Niska wartość parametru

NNT (tj. 6) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Należy zauważyć że słaba kontrola glikemii została odnotowana jedynie u 1,9% chorych stosujących KAN i aż u 8,5% chorych stosujących terapię SITA+MET+SU. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

W badaniu *CANTATA-D2* BMI <30 kg/m² w czasie 52 tygodni okresu obserwacji odnotowano u 16,3% chorych stosujących KAN w ramach terapii trójelkowej i jedynie u 6,5% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Co więcej istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących KAN niż w grupie kontrolnej odnotowano w czasie 52 tygodni leczenia utratę masy ciała względem wartości początkowych >4,5 kg przy BMI ≥25 kg/m².

Docelowe wartości ciśnienia krwi tj. <140/90; <140/80 i <130/80 mmHg występowały w badaniu częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami dla wszystkich 3 wartości ciśnienia krwi była istotna statystycznie na korzyść KAN, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

W publikacji *Bailey 2014* analizowano częstość występowania w badaniu *CANTATA-D2* **złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą**. Należy zauważyć iż jednoczesne występowanie docelowych wartości hemoglobiny glikowanej, ciśnienia krwi i cholesterolu LDL dla każdego z rozpatrywanych w badaniu połączeń odnotowano częściej w grupie stosującej KAN niż w grupie kontrolnej. Co więcej w przypadku 3 analizowanych kombinacji wskaźników (w tym dla HbA_{1c} <7%, ciśnienie krwi <130/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl) różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAN.

Po 52 tygodniach leczenia w badaniu *CANTATA-D2* częstość występowania poprawy wyniku dotyczącego jakości życia zależnej od masy ciała oraz satysfakcji związanej ze stanem zdrowia fizycznego i emocjonalnego była większa w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnice między grupami były nieistotne statystycznie.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU⁷⁵

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 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.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż w badaniu CANTATA-MSU w przypadku obu rozpatrywanych dawek KAN u większego odsetka chorych w grupie kontrolnej niż badanej

⁷⁵ 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

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}. 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.

Ocena skuteczności KAN+MET i/lub +GLIK na podstawie wyników badania SITA-CANA

Główną badaną zmienną w badaniu *SITA-CANA* był odsetek chorych, którzy osiągnęli **dobrą kontrolę glikemii (HbA_{1c} <7%)** pod koniec badania. W badaniu częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7% po 26 tyg. leczenia wynosiła 42,0%. Po 26 tygodniach obserwacji w populacji ogółem nastąpiła istotna zmiana (obniżenie) stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych z 8,0% do 7,1%.

W badaniu *SITA-CANA* nastąpiła istotna redukcja stężenia **FPG, masy ciała, BMI i obwodu w pasie** oraz **stężenia trójglicerydów i stosunku cholesterolu LDL/HDL** po 26 tyg. leczenia KAN względem wartości początkowych. Odnotowano także istotną redukcję skurczowego ciśnienia krwi, rozkurczowego ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych. W badaniu *SITA-CANA* po 26 tyg. terapii KAN nastąpiła redukcja względem wartości początkowych **parametrów dotyczących funkcjonowania nerek** takich jak kreatynina w surowicy, kwas moczowy, czy stosunek albuminy do kreatyniny w moczu oraz nastąpiła istotna redukcja indeksu stłuszczenia wątroby.

5.2. Ocena bezpieczeństwa

Terapia dwulekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania *CANTATA-SU* i *Bataineh 2019*

W całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.) badania *CANTATA-SU* nie odnotowano w badaniu istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania **zgonów (w tym z powodu choroby sercowo-naczyniowej), 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**.

Ogółem, w trakcie trwania badania *CANTATA-SU* **zdarzenia niepożądane możliwie / 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 w badaniu *CANTATA-SU* 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.-52. tyg i 0.-104. tyg.). Jednakże, jak wskazują autorzy publikacji, zdarzenia te były jednak nieliczne i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. Istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej KAN niż kontrolnej odnotowano też częstomocz. Istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną nie wykazano w przypadku zaburzeń serca czy zdarzeń niepożądanych związanych ze złamaniami.

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. Co więcej, dane przedstawione w publikacji *Patel 2016* wskazują, że 1, 2 oraz ≥ 3 udokumentowane epizody hipoglikemii odnotowano w obu rozpatrywanych okresach obserwacji istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN (obie dawki) niż w grupie GLI+MET.

W porównaniu z grupą kontrolną, w badaniu *CANTATA-SU* 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, 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 kanagliflozyna. W odniesieniu do eGFR odnotowano niewielką redukcję we wszystkich grupach, przy czym była ona niższa u chorych stosujących kanagliflozyny w porównaniu z grupą kontrolną.

Według danych przedstawionych w publikacji *Bataineh 2019* po 16 tygodniach leczenia średnie stężenie BUN i kwasu moczowego było istotnie statystycznie niższe w grupie stosującej KAN+MET niż w grupie GLI+MET. Średni wskaźnik eGFR był wyższy w grupie stosującej KAN+MET niż w grupie GLI+MET, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

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 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 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 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).

W odniesieniu do **parametrów laboratoryjnych**, 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 statystycznie 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.

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 zakażeń dróg moczowych.

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 częstości występowania **epizodów hipoglikemii** o niewielkim nasileniu oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

Ocena bezpieczeństwa KAN+MET i/lub +GLIK na podstawie wyników badania SITA-CANA

W czasie 26 tygodni leczenia, u chorych stosujących KAN+MET i/lub +GLIK odnotowano zdarzenia w kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych tj. zakażenie dróg moczowych u 5 chorych i zakażenie grzybicze narządów płciowych u 9 chorych. Nie odnotowano epizodów hipoglikemii zarówno o ciężkim jak i umiarkowanym stopniu nasilenia.

5.3. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy dla leku Invokana® obejmuje dorosłych chorych na DM2 z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę m.in. w ramach terapii skojarzonej trójlekowej z innymi lekami

stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego⁷⁶).

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego medycznych baz danych nie zidentyfikowano dla terapii trójlekowej badań spełniających kryteria włączenia do analizy do których włączano by jedynie chorych ze wskazanej populacji docelowej (lub wyników przedstawionych jedynie dla tej populacji). Dlatego też do analizy włączono badania w których uczestniczyła szersza populacja chorych.

Aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zdecydowano o przedstawieniu **w ramach analizy dodatkowej** danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, poziomu HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania, liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oraz czasu trwania cukrzycy typu 2 na podstawie publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015*, w których przedstawiono analizy *post-hoc*, w ramach których łącznie oceniano dane z 4 randomizowanych badań klinicznych dla KAN, fazy III, kontrolowanych PLC. W badaniach tych stosowano KAN w dawce 100 mg i 300 mg, w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem. Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT2 (w tym KAN) lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*).

Dane przedstawione w raporcie wskazują iż średnia **zmiana stężenia HbA_{1c}, masy ciała i skurczowego ciśnienia** krwi względem wartości początkowych po 26 tygodniach leczenia dla obu rozpatrywanych dawek KAN była większa niż w grupie kontrolnej. Różnice istotne statystycznie (na korzyść grupy stosującej KAN) wykazano we wszystkich rozpatrywanych

⁷⁶ bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe rozumiane jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

podgrupach chorych, w tym chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie, chorych u których zidentyfikowano ≤ 1 czynnik choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło $< 8\%$ czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥ 10 lat.

Co więcej w przypadku chorych stosujących KAN po 26 tygodniach leczenia częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} tj. $< 7,0\%$ była większa niż w grupie kontrolnej. We wszystkich analizowanych podgrupach chorych wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy badanej, w tym np. w przypadku chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło $< 8\%$ czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥ 10 lat.

W zakresie oceny bezpieczeństwa w większości rozpatrywanych podgrup chorych, w tym chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych u których zidentyfikowano ≥ 2 czynniki choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło $< 8\%$ czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥ 10 lat, w czasie 26 tygodniach leczenia KAN nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania **zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych ogółem.**

Według danych przedstawionych w publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* w czasie 26 tygodni obserwacji **zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem** (możliwie, prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie, w ocenie badacza) w populacji ogółem oraz we wszystkich rozpatrywanych podgrupach w przypadku chorych stosujących KAN występowały częściej niż w grupie kontrolnej. Różnice między grupami w przypadku wszystkich ocenianych podgrup dla dawki KAN wynoszącej 300 mg były istotne statystycznie (na niekorzyść grupy badanej). W przypadku KAN w dawce 100 mg znamienne statystycznie różnice wykazano w przypadku chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie, chorych stosujących i niestosujących statyn w chwili rozpoczęcia badania chorych z 0-1 czynnikiem choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło 8,0- $< 9\%$ lub $\geq 9,0\%$ i chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił < 5 lat. W przypadku pozostałych podgrup nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

Dane dotyczące ryzyka wystąpienia **zgonu i niewydolności serca** u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT2 (w tym KAN) lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) z badania *CVD-REAL* wskazują iż stosowanie inhibitorów SGLT2 w porównaniu do GLD jest związane z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia zgonu w obu rozpatrywanych podgrupach chorych tj. chorych z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie (w obu podgrupach chorych liczba odnotowanych zgonów była prawie dwukrotnie mniejsza w przypadku zastosowania inhibitorów SGLT2). Wykazano także iż stosowanie inhibitorów SGLT2 zarówno u chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie jak i chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie jest związane ze znamienne statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca niż w przypadku zastosowania GLD.

5.4. 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.

5.5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Według danych przedstawionych w dokumencie EMA 2013 stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny dla produktu leczniczego Invokana®.

W dokumencie tym podkreślono, że KAN skutecznie obniża HbA_{1c}, gdy jest podawana sama lub w połączeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z efektem podobnym lub nawet lepszym niż glimepiryd i sitagliptyna. Wydaje się, że działanie KAN utrzymuje się w czasie. Zmniejszenie masy ciała stanowi dodatkową korzyść u zwykle otyłych chorych z DM2. Większość utraty wagi wydaje się być spowodowana utratą masy tłuszczowej, w tym trzewnej, i utrzymuje się z upływem czasu. KAN jest skuteczniejsza w zmniejszaniu masy ciała w porównaniu z glimepirydem i sitagliptyną. Wydaje się, że KAN zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę poprzez zmniejszenie obciążenia glukozą. Jest to uważane za korzystne, ponieważ indukowany insuliną przyrost masy ciała jest złagodzony. Podkreślono także że obserwowane obniżenie ciśnienia krwi jest korzystne u chorych na DM2 u których często występuje nadciśnienie tętnicze, ponieważ może ono, wraz z utratą masy ciała, przyczynić się do

zmniejszenia ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Niska skłonność KAN do wywoływania hipoglikemii jest uważana za korzystny efekt, który może być szczególnie istotne u chorych ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii. Zdarzenia niepożądane są w większości przypadków konsekwencją działania farmakologicznego KAN i ogólnie można je kontrolować w całej populacji chorych. Najważniejszym zagrożeniem związanym ze stosowaniem KAN jest odwodnienie i jego potencjalne następstwa u wrażliwych chorych. Ponieważ zwykle nie oczekuje się odwodnienia od środka obniżającego stężenie glukozy, zostało to odpowiednio oznakowane.

Na stronach URPLW MiPB, EMA i FDA odnaleziono komunikaty w których wskazano, iż stosowanie KAN może być związane z ryzykiem amputacji palców stóp, zwiększonym ryzykiem złamań kości i zmniejszaniem gęstości mineralnej kości, wystąpieniem cukrzycowej kwasicy ketonowej, poważnym zakażeniem narządów płciowych i okolic, zwanego martwiczym zapaleniem powięzi, ostrym uszkodzeniem nerek, nadmiernym zakwaszeniem krwi i ciężkimi zakażeniami dróg moczowych. W komunikatach tych podkreślono znaczenie rutynowej profilaktyki w obrębie stóp i utrzymywania odpowiedniego nawodnienia w celu zminimalizowania ryzyka amputacji. Wskazano także że pracownicy służby zdrowia powinni zbadać chorych pod kątem zgorzeli Fourniera, jeśli występują u nich objawy. Przed rozpoczęciem leczenia KAN należy ocenić czynność nerek, a następnie okresowo monitorować ich czynność.

5.6. 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. W badaniach 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.

Wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa KAN przedstawione w ramach analizy dodatkowej wskazują na skuteczność terapii KAN w zakresie zmiany stężenia HbA_{1c}, masy ciała i skurczowego ciśnienia oraz występowania docelowego stężenia HbA_{1c} tj. <7,0% **także u chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie**, chorych bez nadciśnienia w wywiadzie, **chorych u których zidentyfikowano ≤1 czynnik choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania, chorych u których stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania wynosiło <8%** czy chorych u których czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił ≥10 lat.

Wyniki z badań obserwacyjnych *SITA-CANA* i *CVD-REAL* potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo terapii KAN w praktyce klinicznej.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż **zasadnym jest stosowanie leku Invokana® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.**

6. Dyskusja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje chorych dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2. 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. Wśród zdiagnozowanych przypadków cukrzycy u dorosłych, około 90-95% stanowi cukrzyca typu 2. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem,

zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Powikłania w cukrzycy (szczególnie powikłania późne) **są przyczyną przedwczesnego inwalidztwa i zwiększonej umieralności**. Cukrzyca jest główną przyczyną utraty wzorku, niewydolności nerek, zawałów serca, udaru mózgu i amputacji kończyn dolnych. **W konsekwencji cukrzycy co 30 sekund na świecie jest przeprowadzana amputacja kończyny dolnej lub jej części. Retinopatia cukrzycowa dotyka ponad jednej trzeciej osób z cukrzycą i jest główną przyczyną utraty wzroku wśród dorosłych w wieku produkcyjnym**. Przewlekła choroba nerek występuje u osób z cukrzycą 10 razy częściej niż u osób zdrowych, a choroby układu krążenia dotyczą 2 do 3 razy częściej osoby z cukrzycą. Cukrzyca wiąże się także z wysokim ciśnieniem krwi oraz wysokim poziomem cholesterolu, co prowadzi do wzrostu ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych, takich jak dusznica bolesna, choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego, udar, choroba tętnic obwodowych i zastoinowa niewydolność serca [NFZ 2019, PTD 2020, CADTH 2015].

Nie należy zapominać, że niewłaściwie kontrolowana cukrzyca może wpływać na zdolność chorych do wykonywania pracy, aktywności rodzinne i społeczne, codzienne życie. Ostre powikłania choroby stanowią bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia chorych. Mogą one wystąpić w każdym momencie ich życia. Rokowanie chorych na cukrzycę można poprawić przez wczesne rozpoznanie czynników ryzyka cukrzycy oraz skuteczne leczenie [PTD 2020, CADTH 2015].

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. 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 (np. pochodne sulfonilomocznika), co w tej populacji jest szczególnie problematyczne, ponieważ ponad u 85% chorych z cukrzycą typu 2 występuje nadwaga i otyłość, a dalszy przyrost masy ciała może pogorszyć ich samopoczucie i zwiększyć ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych czy chorób

naczyniowych. Dodatkowe zwiększenie masy ciała może też zwiększyć oporność na insulinę [EMA 2013, Bailey 2014, Leiter 2016].

Biorąc pod uwagę częstość występowania cukrzycy typu 2, jej postępującą naturę i działania niepożądane terapii dostępnych obecnie, **w populacji chorych rozpatrywanej w niniejszym raporcie istnieje potrzeba wprowadzenia nowych, skutecznych opcji terapeutycznych.**

Przedmiotem niniejszej analizy jest kanagliflozyna, która jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2. Co ważne lek Invokana® podawany jest w wygodnej formie tabletek. **Doustna droga podania może wpływać na zwiększenie stosowania się chorych do zaleceń.** Mechanizm działania inhibitorów SGLT2 pozwala na bezpieczną redukcję reabsorpcji glukozy i na tej drodze hiperglikemii, bez zagrożenia wystąpieniem hipoglikemii. Zaletą leków z tej grupy jest również korzystny wpływ utraty glukozy z moczem na bilans energetyczny u otyłych chorych z cukrzycą typu 2. **Oznacza to, że leki te mogą ułatwić zmniejszenie nadmiernej masy ciała** [Otto-Buczowska 2014]. Flozyny to nowoczesna grupa leków, która oprócz pozytywnych rezultatów obserwowanych w terapii chorych diabetologicznych, wykazują działanie kardioprotekcyjne. Fakt ten wiąże się ze zmniejszoną liczbą powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, ale również w obrębie nerek. **W efekcie terapia flozynami może zmniejszyć koszty leczenia powikłań cukrzycy.** Co więcej **terapia flozynami może wydłużyć czas do przejścia chorych na insulinoterapię** na co wskazują także przedstawiciele Ministerstwa Zdrowia. Jest to istotne gdyż chorzy mimo iż są obecnie leczeni nieskutecznie często obawiają się rozpoczęcia insulinoterapii [Sterczyński 2019].

Mimo to obecnie produkt leczniczy Invokana® jest refundowany w Polsce w leczeniu jedynie wąskiej populacji chorych⁷⁷. Lek Invokana® nie jest obecnie refundowany w Polsce w ramach terapii dwulekowej u chorych na DM2 oraz w ramach trójlekowej u chorych z DM2 z HbA_{1c} < 8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. **U tych chorych istnieje obecnie wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna.** Chorzy ci nie mają dostępu

⁷⁷ wskazanie objęte refundacją jest następujące: cukrzyca typu 2, u chorych przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo - naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość

do innowacyjnego leczenia cukrzycy typu 2 za pomocą produktu leczniczego Invokana®. Refundacja leku Invokana® w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię (z wyłączeniem insuliny) w leczeniu chorych z populacji docelowej, **mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań w tej grupie chorych.** Terapia ta także **może wydłużyć czas do przejścia chorych na insulinoterapię.**

Należy podkreślić iż objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana® we wnioskowanej populacji docelowej wpisuje się w *Strategię prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce na lata 2015-2025.* Jednym z priorytetów wskazanych w *Strategii* jest poszerzanie dostępu do opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy pozwalających na utrzymanie optymalnych parametrów cukrzycy, efektywność w zakresie prewencji powikłań i zapobieganie groźnym epizodom hipoglikemii [IPPEZ].

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii. W przypadku terapii dwulekowej odnaleziono randomizowane badania kliniczne w których porównywano wnioskowaną interwencję względem komparatora refundowanego w Polsce tj. GLI+MET (badanie *CANTATA-SU, Bataineh 2019*). W przypadku terapii trójlekowej nie odnaleziono badania randomizowanego umożliwiającego porównanie KAN stosowanej w ramach terapii trójlekowej z MET+SU z metforminą podawaną w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową. Odnaleziono jednak badanie randomizowane porównujące bezpośrednio KAN+MET+SU z terapią częściowo refundowaną tj. SITA+MET+SU (badanie *CANTATA-D2*) oraz badanie randomizowane porównujące bezpośrednio KAN+MET+SU z PLC+MET+SU (badanie *CANTATA-MSU*). Nie mniej jednak podjęto próbę wykonania porównania pośredniego, które pozwoliło na przedstawienie w analizie dodatkowego porównania KAN+MET+SU względem metforminy podawanej w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika oraz z insuliną bazową – na podstawie badania *CANTATA-MSU* i *Russel-Jones 2009* poprzez grupę PLC+MET+SU jako wspólną referencję.

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. Jakość badań randomizowanych oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego

opisaną w *Cochrane Handbook*. Jakość danych z badań *CANTATA-SU*, *CANTATA-D2* oraz i *CANTATA-MSU* oceniono jako wysoką. Jakość danych z otwartego badania *Bataineh 2019* i 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.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badania kliniczne i 1 badanie obserwacyjne, jednoramienne (*SITA-CANA*).

Populacja chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy odpowiada populacji docelowej (dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, głównie rasy białej, z niewystarczającą kontrolą glikemii). Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy w przypadku terapii skojarzonej trójlekowej obejmuje chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponieważ w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano badania klinicznego w którym uczestniczyliby chorzy tylko z takiej populacji i w którym porównywano by badaną interwencję względem wskazanych komparatorów, zdecydowano o włączeniu do analizy dla terapii trójlekowej badań dla szerszej populacji chorych. Należy jednak zauważyć iż we włączonym do analizy badaniu *CANTATA-D2* stężenie HbA_{1c} wynosiło w chwili rozpoczęcia badania poniżej 8,0% aż u 49% chorych w grupie badanej i u 46% chorych w grupie kontrolnej i z badania wykluczono chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie.

Co więcej w raporcie, w ramach analizy dodatkowej przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, poziomu HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania, liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oraz czasu trwania cukrzycy typu 2 na podstawie publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015*, w których przedstawiono analizy *post-hoc*, w ramach których łącznie oceniano dane z 4 randomizowanych badań klinicznych dla KAN, fazy III, kontrolowanych PLC. W badaniach tych oceniano KAN stosowaną w dawce 100 mg i 300 mg, w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem. Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory

SGLT2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania CVD-REAL (publikacja Cavender 2018).

Uznano zatem, że populacja dla której przedstawiono wyniki w niniejszej analizie może 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 inhibitorów SGLT2, w tym 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. Stosowanie KAN może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń dróg moczowo-płciowych czy ryzykiem amputacji. Inne istotne potencjalne zagrożenia obejmują upośledzenie czynności nerek / niewydolność nerek, konsekwencje kliniczne zwiększonego hematokrytu, złamania kości, nadwrażliwość na światło. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych była jednak łagodna i ustąpiła gdy była odpowiednio leczona.

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 najpóźniej w kwietniu 2020 roku, 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 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. Odnaleziono także 1 aktywne (brak rekrutacji chorych) randomizowane badanie kliniczne

mające na celu ocenę zastosowania inhibitorów DPP4, inhibitorów SGLT2 i TZD (tiazolidynodiony) jako III linii leczenia u chorych na DM2 u których występowała niewystarczająca kontrola glikemii w czasie stosowania terapii dwulekowej zawierającej MET i SU.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności analizowanych w niniejszym raporcie została określona jako krytyczna dla większości punktów, ponieważ odnoszą się one do zalecanych przez wytyczne EMA pomiarów efektywności leczenia cukrzycy u dorosłych (parametry takie jak stężenie hemoglobiny glikowanej, 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.

Pierwszorzędownym celem leczenia chorych z cukrzycą typu 2 jest poprawa kontroli glikemii, czyli obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej, obniżenie ciśnienia krwi i zmniejszenie masy ciała oraz poprawa kontroli lipidowej. Jak zaznaczono w publikacji *Bailey 2014*, Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca osiągnięcie stężenia hemoglobiny glikowanej poniżej 7%, ciśnienia krwi poniżej 140/80 mm Hg i stężenia cholesterolu LDL poniżej 100 mg/dl u większości dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Parametry te mają korzystny wpływ na redukcję ryzyka wystąpienia powikłań cukrzycy i chorób współistniejących [Bailey 2014]. Aktualne wytyczne kliniczne zalecają stosowanie w leczeniu cukrzycy opcji terapeutycznych które nie zwiększają ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz nie powodują przyrostu masy ciała [Patel 2016].

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują że, zastosowanie KAN pozwala uzyskać istotną klinicznie zmianę (redukcję) 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.

Oprócz celów dotyczących kontroli glikemii opartych na wytycznych klinicznych, w ostatnich latach zwiększono nacisk na stosowanie wskaźników jakości jako punktów odniesienia do oceny wyników chorych oraz jako narzędzia sprawozdawczego mającego na celu poprawę stanu zdrowia całej populacji i zmniejszenie kosztów opieki zdrowotnej [Patel 2016, Bailey 2014]. Koszty leczenia cukrzycy są ogromne dlatego też istnieje konieczność oceny wyników związanych z poprawą stanu zdrowia przy jednoczesnym zmniejszeniu obciążenia finansowego. Dlatego też Krajowy Komitet ds. Zapewnienia Jakości ustanowił wskaźniki kompleksowej opieki HEDIS, które obejmują wskaźniki związane z DM2. Wskaźniki HEDIS pozwalają na oparte na dowodach porównania wyników jakości w różnych planach zdrowotnych. W kwietniu 2015 roku wprowadzono zmiany mające na celu uspołnienie wskaźników HEDIS z aktualnymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu cukrzycy. Zmiany te obejmowały utrzymanie HbA_{1c} na poziomie <7% u chorych bez chorób współistniejących oraz ocenę częstości występowania HbA_{1c} na poziomie <8% (dobra kontrola glikemii) i HbA_{1c} na poziomie >9% (słaba kontrola glikemii) czy redefinicję kontroli ciśnienia krwi na poziomie <140/90 mm Hg zamiast <140/80 mm Hg [Patel 2016].

Należy zauważyć iż w raporcie przedstawiono dane dotyczące częstości osiągnięcia przez chorych na DM2 indywidualnych i złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą (w tym w badaniu *CANTATA-D2* jednoczesne osiągnięcie HbA_{1c} <7%, ciśnienie krwi <140/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl). Wyniki analizy zaprezentowane w publikacji *Bailey 2014* wskazują iż **chorzy stosujący KAN częściej osiągnęli indywidualne i złożone wskaźniki jakości związane z cukrzycą obejmujące m.in. stężenie hemoglobiny glikowanej poniżej 7% czy ciśnienie krwi poniżej 140/80 mm Hg**, niż chorzy stosujący SITA. Chociaż odsetki chorych osiągających złożone wskaźniki jakości związane z cukrzycą nie wydają się duże to należy pamiętać że częstość występowania cukrzycy typu 2 jest bardzo duża więc wskazane odsetki mogą przekładać się w praktyce na poprawę wyników leczenia cukrzycy u znacznej liczby chorych.

Redukcja masy ciała o 5-10% u chorych na cukrzycę powoduje korzystny wpływ na glikemię, ciśnienie krwi, stężenie cholesterolu HDL i trójglicerydów [Bailey 2014, Leiter 2016]. Przyrost masy ciała u chorych na cukrzycę powoduje frustrację i może przekładać się na zmniejszenie stosowania się chorych do zaleceń. Dlatego też zmniejszenie masy ciała w czasie terapii może oprawić przestrzeganie zaleceń przez chorych. Stąd też zaleca się by nowe opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu cukrzycy wpływały na redukcję masy ciała [Patel 2016]. Zgodnie z wynikami publikacji *Bailey 2014* w badaniu *CANTATA-D2* istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących KAN niż w grupie kontrolnej odnotowano w czasie 52 tygodni leczenia utratę masy ciała względem wartości początkowych $>4,5$ kg przy BMI ≥ 25 kg/m².

W publikacji *Leiter 2016* analizowano u chorych uczestniczących w badaniu *CANTATA-SU* częstość występowania złożonego punktu końcowego – tzn. jednoczesnej redukcji stężenia HbA_{1c} i masy ciała. W przypadku obu ocenianych dawek KAN zarówno po 52 jak i po 104 tygodniach obserwacji **wykazano, że jednoczesna redukcja stężenia HbA_{1c} i masy ciała występowała zdecydowanie częściej w grupie badanej niż kontrolnej**, a różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść KAN. Niskie wartości parametru NNT wynoszące 2-3 wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano publikację *Cai 2018* w której również przedstawiono ocenę wpływu KAN (w porównaniu do PLC i SITA) na jakość życia związaną ze stanem zdrowia u chorych na DM2 na podstawie łącznych danych z 4 randomizowanych badań klinicznych z programu badawczego KAN. W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi terapiami w odniesieniu do zmiany wyniku kwestionariusza SF-36 dla domy zdrowia fizycznego i psychicznego. Wykazano jednak, że chorzy stosujący KAN istotnie częściej byli zadowoleni ze swojej masy ciała po 26 tygodniach leczenia oraz wykazywali istotnie większą poprawę w satysfakcji ze stanu zdrowia fizycznego i mentalnego niż chorzy stosujący PLC lub SITA. Co więcej chorzy stosujący KAN istotnie częściej niż chorzy w grupie kontrolnej wykazywali zainteresowanie kontynuacją leczenia. Chęć kontynuacji leczenia może przekładać się na poprawę lepsze stosowanie się chorych do zaleceń w czasie leczenia, co jest niezwykle ważne w przypadku takiego schorzenia jak cukrzyca typu 2 [Cai 2018].

Aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA_{1c} <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zdecydowano o przedstawieniu w ramach analizy dodatkowej

danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, poziomu HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania, liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oraz czasu trwania cukrzycy typu 2 na podstawie publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015*. Analizę przeprowadzono na podstawie łącznych danych z 4 badań klinicznych III fazy, kontrolowanych PLC.

Wyniki analiz przeprowadzonych w publikacji *Davies 2017a* wskazują iż średnia zmiana HbA_{1c} była istotnie statystycznie większa w grupach stosujących KAN niż w grupie PLC zarówno u chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie jak i u chorych bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, chorych z/bez nadciśnienia w wywiadzie, chorych z 0-1 czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej jak i chorych z ≥2 czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Spójne wnioski wykazano także w przypadku zmiany masy ciała czy ciśnienia krwi. Wykazano także dobrą tolerancję leczenia KAN prowadzonego przez 26 tygodni u chorych na cukrzycę typu 2, bez względu na chorobę sercowo-naczyniową lub czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie [*Davies 2017a*].

W publikacji *Wilding 2015* przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od początkowej wartości HbA_{1c} (<8,0%, 8,0%–<9,0% i ≥9,0%). Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują iż średnia zmiana HbA_{1c} była istotnie statystycznie większa w grupach stosujących KAN niż w grupie PLC we wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych tj. z HbA_{1c} <8,0%, 8,0%–<9,0% i ≥9,0% [*Wilding 2015*].

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu *CREDENCE* (*Perkovic 2019*) analizowano wpływ KAN na ryzyko wystąpienia niewydolności nerek. Wyniki badania wskazują, że ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (ESKD, podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy, zgon z powodu chorób nerek, zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej) było istotnie statystycznie niższe w grupie KAN niż w grupie kontrolnej o 30%. Liczba zdarzeń na 1000 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 43,2 i 61,2. W grupie stosującej KAN wykazano także istotnie niższe ryzyko wystąpienia ESKD ogółem (o 32%; HR=0,68), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru (o 20%, HR= 0,80) czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca (o 39%, HR=0,61). Według danych przedstawionych przez autorów publikacji oszacowano, że wśród 1 000 chorych uczestniczących w badaniu i leczonych przez 2,5 roku, pierwszorzędowy

złożony punkt końcowy wystąpi u 47 chorych mniej w grupie stosującej KAN niż w grupie kontrolnej (NNT (95% CI) 22 (15; 38)), w tym u 24 chorych mniej wystąpi ESKD (NNT (95% CI) 43 (26; 121)). Leczenie KAN może także zapobiec 22 przypadkom hospitalizacji z powodu niewydolności serca (NNT (95% CI) 46 (29; 124)) i 25 przypadkom zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru (NNT (95% CI) 40 (23; 165))⁷⁸.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, wykazano, iż terapia KAN może zwiększać ryzyko amputacji kończyn dolnych, ale jak podkreślono w komunikacie URPLWMIpB 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 SGLT2 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 dokumencie wydanym przez EMA w 2013 roku uznano, iż **dla produktu leczniczego Invokana®** stosowanego w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2, **stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny**.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Invokana® w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

⁷⁸ Wyniki przedstawiono w załączniku 7.1

7. Załączniki

7.1. Wpływ KAN na ryzyko wystąpienia niewydolności nerek na podstawie wyników badania *CREDESCENCE* (*Perkovic 2019*)

W niniejszym rozdziale zaprezentowano dane dotyczące m.in. ryzyka wystąpienia niewydolności nerek przedstawione w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu *CREDESCENCE*. Do badania włączono chorych w wieku ≥ 30 r.ż. z DM2 (HbA_{1c} 6,5% - 12,0%) z albuminuryczną przewlekłą chorobą nerek (eGFR od 30 do < 90 ml/min/1,73 m² i występowała albuminuria czyli stosunek albuminy do kreatyniny w moczu > 300 do 5000, z albuminą mierzoną w miligramach, a kreatyniną w gramach). Chorzy w badaniu stosowali KAN w dawce 100 mg/dobę lub PLC. Wszyscy chorzy musieli otrzymywać stałą dawkę inhibitora konwertazy angiotensyny lub blokera receptora angiotensyny przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją.

W badaniu analizowano złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (ESKD, podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy, zgon z powodu chorób nerek, zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej). Drugorzędne punkty końcowe, zaplanowane do sekwencyjnych testów hierarchicznych, określono w następującej kolejności: 1) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; 2) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar; 3) hospitalizacja z powodu niewydolności serca; 4) ESKD, podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy lub zgon z powodu chorób nerek; 5) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; 6) zgon z jakiegokolwiek przyczyny i 7) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub niestabilnej dławicy piersiowej. Wszystkie inne wyniki dotyczące skuteczności miały charakter eksploracyjny.

Wyniki badania *CREDESCENCE* wskazują, że ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (ESKD, podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy, zgon z powodu chorób nerek, zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej) było istotnie statystycznie niższe w grupie KAN niż w grupie kontrolnej o 30%. Liczba zdarzeń na 1000 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 43,2 i 61,2. W grupie stosującej KAN wykazano także istotnie niższe ryzyko

wystąpienia ESKD, podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy lub zgonu z powodu chorób nerek (o 34%; HR=0,66), ESKD ogółem (o 32%; HR=0,68), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru (o 20%, HR= 0,80) czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca (o 39%, HR=0,61). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia złamania lub amputacji.

Według danych przedstawionych przez autorów publikacji oszacowano, że wśród 1 000 chorych uczestniczących w badaniu i leczonych przez 2,5 roku, pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wystąpi u 47 chorych mniej w grupie stosującej KAN niż w grupie kontrolnej (NNT (95% CI) 22 (15; 38)), w tym u 36 chorych mniej wystąpi ESKD, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy lub zgon z powodu chorób nerek (NNT (95% CI) 28 (19; 54)) a u 24 chorych mniej wystąpi ESKD (NNT (95% CI) 43 (26; 121)). Leczenie KAN może także zapobiec 22 przypadkom hospitalizacji z powodu niewydolności serca (NNT (95% CI) 46 (29; 124)) i 25 przypadkom zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru (NNT (95% CI) 40 (23; 165)).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 159.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń analizowanych w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badania **CREDESCENCE**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana [lata]	KAN (100 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS			
				Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N					
Skuteczność												
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy												
CREDESCENCE (Perkovic 2019)	Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (ESKD[#], podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy, zgon z powodu chorób nerek, zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej	Ogółem		2,62	2202	2199	43,2	61,2	0,70 (0,59; 0,82)	TAK		
		eGFR [ml/min/1,73 m ²]	30 do <45				72,2	95,4	0,75 (0,59; 0,95)	TAK		
			45 do <60				33,4	63,1	0,52 (0,38; 0,72)	TAK		
			60 do <90				29,9	36,5	0,82 (0,60; 1,12)	NIE		
			Wskaźnik albumina/kreatynina				≤1000	22,0	28,8	0,76 (0,55; 1,04)	NIE	
			>1000				69,6	100,8	0,67 (0,55; 0,81)	TAK		
		Podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy					Ogółem	20,7	33,8	0,60 (0,48; 0,76)	TAK	
		Schyłkowa niewydolność nerek (ESKD)	Ogółem					20,4	29,4	0,68 (0,54; 0,86)	TAK	
			eGFR <15 ml/min/1,73m ²					13,6	22,2	0,60 (0,45; 0,80)	TAK*	
			Rozpoczęcie dializy lub przeszczep nerki					13,3	17,7	0,74 (0,55; 1,00)	NIE*	
	Zgon z powodu chorób nerek		0,3	0,9	b/d	n/o						
	Zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej		19,0	24,4	0,78 (0,61; 1,00)	NIE						

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana [lata]	KAN (100 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS	
				Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N			
Drugorzędowy punkt końcowy										
CREDESCENCE (Perkovic 2019)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Ogółem	2,62	2202	2199	31,5	45,4	0,69 (0,57; 0,83)	TAK	
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar					38,7	48,7	0,80 (0,67; 0,95)	TAK	
	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca					15,7	25,3	0,61 (0,47; 0,80)	TAK	
	ESKD, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy lub zgon z powodu chorób nerek	Ogółem				27,0	40,4	0,66 (0,53; 0,81)	TAK	
		eGFR [ml/min/1,73 m ²]				30 do <45	51,6	71,7	0,71 (0,53; 0,94)	TAK
						45 do <60	19,7	40,8	0,47 (0,31; 0,72)	TAK
						60 do <90	14,9	18,5	0,81 (0,52; 1,26)	NIE
		Wskaźnik albumina/kreatynina				≤1000	9,2	10,2	0,90 (0,54; 1,50)	NIE
	>1000					49,1	77,2	0,61 (0,49; 0,76)	TAK	
	Zgon z dowolnej przyczyny	Ogółem				29,0	35,0	0,83 (0,68; 1,02)	NIE*	
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub niestabilnej dławicy piersiowej	49,4		66,9	0,74 (0,63; 0,86)	TAK*					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana [lata]	KAN (100 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS	
				Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba zdarzeń na 1 000 pacjento-lat	N			
	ESKD, zgon z powodu chorób nerek, zgon z powodu chorób sercowo-naczyniowych**			37,6		51,2		0,73 (0,61; 0,87)	TAK*	
	Dializa, przeszczep nerki lub choroba nerek**			13,6		18,6		0,72 (0,54; 0,97)	TAK*	
Ocena bezpieczeństwa***										
CREDESCENCE (Perkovic 2019)	Ciężkie działania niepożądane	Ogółem	2,62	12,2	2202	8,6	2199	1,45 (0,98; 2,14)	NIE*	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane			145,2		164,4		0,87 (0,79; 0,97)	TAK*	
	Zdarzenia niepożądane			351,4		379,3		0,87 (0,82; 0,93)	TAK*	
	Amputacja			12,3		11,2		1,11 (0,79; 1,56)	NIE*	
	Złamanie			11,8		12,1		0,98 (0,70; 1,37)	NIE*	
	Rak			nerkowokomórkowy		0,2		0,9	b/d	n/o
				piersi (u kobiet)		4,1		1,6	2,59 (0,69; 9,76)	NIE*
				pęcherza moczowego		1,7		1,6	1,10 (0,45; 2,72)	NIE*
	Ostre zapalenie trzustki			1,0		0,4		b/d	n/o	
	Hiperkaliemia^			29,7		36,9		0,80 (0,65; 1,00)	NIE*	
	Ostre uszkodzenie nerek			16,9		20,0		0,85 (0,64; 1,13)	NIE*	
	Cukrzycowa kwasica ketonowa^^			2,2		0,2		10,80 (1,339; 83,65)	NIE*	

*w badaniu wskazano nie dotyczy, ponieważ p-wartości są podawane tylko dla wyników, które zostały uwzględnione w hierarchicznej strategii testowania, a współczynniki ryzyka i 95% przedziały ufności (CI) są zgłaszane tylko dla wyników z więcej niż 10 zdarzeniami

**eksploracyjny punkt końcowy

***liczbę przypadków amputacji, złamań i nowotworów określono w populacji objętej badaniem, podczas gdy inne zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa określono w populacji w trakcie leczenia. Analizy dotyczące złamań, raka nerkowokomórkowego, ostrego zapalenia trzustki i cukrzycowej kwasicy ketonowej oparto na potwierdzonych i ocenionych wynikach

^spontanicznie zgłaszane przez badacza. Definicja hiperkaliemii obejmuje preferowane terminy „hiperkaliemia” i „zwiększenie stężenia potasu we krwi”

^^wszystkie potencjalne zdarzenia związane z ketonami zostały ocenione w przypadku cukrzycowej kwasicy ketonowej przez niezależną komisję orzekającą na podstawie obrazu klinicznego i wcześniej określonych pomiarów biochemicznych

#ESKD (eGFR<15 ml/min/1,73m², rozpoczęcie dializy lub przeszczep nerki)

7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 160

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wnioskowanej interwencji stosowanej 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)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>TriMaster: Randomised Double-Blind Crossover Study of a DPP4 Inhibitor, SGLT2 Inhibitor and Thiazolidinedione as Third Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Suboptimal Glycaemic Control on Dual Therapy With Metformin and a Sulphonylurea</i>	NCT02653209 2015-002790-38 (EudraCT Number)	Aktywne, brak rekrutacji	Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust	RCT, krzyżowe, podwójnie zaślepione, fazy IV	Ocena zastosowania inhibitorów DPP4, inhibitorów SGLT2 i TZD jako III linii leczenia u chorych na DM2 u których występowała niewystarczająca kontrola glikemii w czasie stosowania terapii dwulekowej zawierającej MET i SU	1 listopada 2016 r.	Maj 2021 r.

Data wyszukiwania: 10.07.2020 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

7.3.1. Etap I

Tabela 161.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Diabetes Mellitus" OR Diabetes	95576	805305
#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"	96197	1129313
#3	#1 AND #2	43585	255957
#4	T2DM OR NIDDM OR DM2 OR T2D	10258	68324
#5	#3 OR #4	44294	264613
#6	Canagliflozin OR Canagliflocin OR Invokana OR jnj28431754 OR "jnj 28431754" OR "jnj-28431754" OR ta7284 OR "ta 7284" OR "ta-7284"	525	1935 [^]
#7	#5 AND #6	460 [#]	1500
#8	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived 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"	n/d	16507748 ^{^^}
#9	#7 AND #8	n/d	1318
#10	[embase]/lim	n/d	712

[#]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 452, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 8: 4 Cochrane Reviews, 2 Cochrane Protocols, 2 Clinical Answers

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor „tn”

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor „pt”

Data wyszukiwania: 10.07.2020 r.

Tabela 162.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"Diabetes Mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields]	692 332
#2	"Noninsulin-Dependent"[All Fields] OR "Noninsulin Dependent"[All Fields] OR "Ketosis-Resistant"[All Fields] OR "Ketosis Resistant"[All Fields] OR "Non Insulin Dependent"[All Fields] OR "Non-Insulin-Dependent"[All Fields] OR Stable[All Fields] OR "Type II"[All Fields] OR "Maturity-Onset"[All Fields] OR "Maturity Onset"[All Fields] OR "Slow-Onset"[All Fields] OR "Slow Onset"[All Fields] OR "Type 2"[All Fields] OR "Adult-Onset"[All Fields] OR "Adult Onset"[All Fields]	948 698
#3	#1 AND #2	206 487
#4	"NIDDM"[All Fields] OR "T2DM"[All Fields] OR "T2D"[All Fields] OR "DM2"[All Fields]	39 901
#5	#3 OR #4	208 468
#6	"Canagliflozin"[All Fields] OR "Canagliflocin"[All Fields] OR "Invokana"[All Fields] OR "jnj 28431754"[All Fields] OR "jnj-28431754"[All Fields] OR "ta 7284"[All Fields] OR "ta-7284"[All Fields]	1 162
#7	#5 AND #6	948
#8	"random"[All Fields] OR "randomised"[All Fields] OR "randomized"[All Fields] OR "randomly"[All Fields] OR "randomisation"[All Fields] OR "randomization"[All Fields] OR "RCT"[All Fields] OR "controlled"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prospective"[All Fields] OR "prospective"[All Fields] OR "prospectived"[All Fields] OR "prospectives"[All Fields] OR "prospectively"[All Fields] OR "comparative"[All Fields] OR "comparatived"[All Fields] OR "comparatived"[All Fields] OR "comparatively"[All Fields] OR "study"[All Fields] OR "studies"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "cohorts"[All Fields] OR "retrospective"[All Fields] OR "retrospectived"[All Fields] OR "retrospectives"[All Fields] OR "retrospectively"[All Fields] OR "observational"[All Fields] OR "experimental"[All Fields] OR "cross-sectional"[All Fields] OR "cross sectional"[All Fields] OR "follow up"[All Fields] OR "follow-up"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "trials"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "blinded"[All Fields] OR "blinding"[All Fields] OR "mask"[All Fields] OR "masked"[All Fields] OR "masking"[All Fields] OR "systematic overview"[All Fields] OR "systematic review"[All Fields] OR "metaanalysis"[All Fields] OR "meta-analysis"[All Fields] OR "meta analysis"[All Fields]	15 404 026
#9	#7 AND #8	782

Data wyszukiwania: 10.07.2020 r.

7.3.2. Etap II

Tabela 163.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Diabetes Mellitus" OR Diabetes	95576	805305
#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"	96197	1129313
#3	#1 AND #2	43585	255957
#4	T2DM OR NIDDM OR DM2 OR T2D	10258	68324
#5	#3 OR #4	44294	264613
#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	1510	8455^
#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	952	4446^
#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	2727	6924^
#9	Detemir OR Levemir OR NN304 OR "NN 304" OR "NN-304"	696	2478^
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4871	18973

Nr	Zapytanie	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 Glyceran OR Glyformin OR Glymet OR Haurymellin OR Hipoglucin OR "I-Max" OR Islotin OR Juformin OR "la 6023" OR la6023 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 Methormin OR Miformin OR Neoform OR Nndg OR "Reglus-500" OR Riomet OR Risidon OR Siamformet OR Siofor OR Thiabet OR Vimetrol OR Walaphage	11460	37469^
#12	#5 AND #10 AND #11	1143 [#]	1801
#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	n/d	1781095^^
#14	#12 AND #13	n/d	725
#15	[embase]/lim	n/d	370

#publikacje odnalezione w bazie CENTRAL

^dodatkowo zastosowano deskryptor „tn”

^^dodatkowo zastosowano deskryptor „pt”

Data wyszukiwania: 10.07.2020 r.

Tabela 164.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"Diabetes Mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields]	692 332
#2	"Noninsulin-Dependent"[All Fields] OR "Noninsulin Dependent"[All Fields] OR "Ketosis-Resistant"[All Fields] OR "Ketosis Resistant"[All Fields] OR "Non Insulin Dependent"[All Fields] OR "Non-Insulin-Dependent"[All Fields] OR Stable[All Fields] OR "Type II"[All Fields] OR "Maturity-Onset"[All Fields] OR "Maturity Onset"[All Fields] OR "Slow-Onset"[All Fields] OR "Slow Onset"[All Fields] OR "Type 2"[All Fields] OR "Adult-Onset"[All Fields] OR "Adult Onset"[All Fields]	948 698
#3	#1 AND #2	206 487
#4	"NIDDM"[All Fields] OR "T2DM"[All Fields] OR "T2D"[All Fields] OR "DM2"[All Fields]	39 901
#5	#3 OR #4	208 468
#6	"Isophane"[All Fields] OR "Neutral Protamine Hagedorn"[All Fields] OR "Protamine Hagedorn"[All Fields] OR "Hagedorn"[All Fields] OR "Protamine Zinc"[All Fields] OR "Susp protamine"[All Fields] OR "Insulin Zinc"[All Fields] OR "Monotard"[All Fields] OR "Humulin"[All Fields] OR "Actraphane"[All Fields] OR "Actraphan"[All Fields] OR "Berlinsulin"[All Fields] OR "Insulatard"[All Fields] OR "Mixtard"[All Fields] OR "Mixt hm"[All Fields] OR "Novolin"[All Fields] OR "NPH"[All Fields] OR "Protaphan"[All Fields] OR "Protaphane"[All Fields] OR "Prozinc"[All Fields]	6 068
#7	"Glargine"[All Fields] OR "Lantus"[All Fields] OR "Basaglar"[All Fields] OR "HOE901"[All Fields] OR "HOE 901"[All Fields] OR "HOE-901"[All Fields] OR "Abasaglar"[All Fields] OR "Abasria"[All Fields] OR "Lusduna"[All Fields] OR "ly 2963016"[All Fields] OR "ly2963016"[All Fields] OR "Optisulin"[All Fields] OR "Toujeo"[All Fields]	2 995
#8	"Detemir"[All Fields] OR "Levemir"[All Fields] OR "NN304"[All Fields] OR "NN 304"[All Fields] OR "NN-304"[All Fields]	1 036
#9	"Acarbose"[All Fields] OR "Glumida"[All Fields] OR "Glucobay"[All Fields] OR "Glucor"[All Fields] OR "Bay g 5421"[All Fields] OR "Bay g5421"[All Fields] OR "Prandase"[All Fields] OR "Precose"[All Fields] OR "Acarphage"[All Fields] OR "Adeksa"[All Fields] OR "ag 5421"[All Fields] OR "ag5421"[All Fields] OR "aglucose"[All Fields] OR "alpha ghi"[All Fields] OR "Eclid"[All Fields] OR "Glibose"[All Fields] OR "Glicobase"[All Fields] OR "Glucar"[All Fields] OR "Glucarb"[All Fields] OR "Gluconase"[All Fields] OR "Rebose"[All Fields] OR "Symrose"[All Fields]	2 887
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	11 683

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#11	<p>"Metformin"[All Fields] OR "Dimethylbiguanidine"[All Fields] OR "Dimethylidiguanide"[All Fields] OR "Dimethylguanylguanidine"[All Fields] OR "Glucophage"[All Fields] OR "Apophage"[All Fields] OR "Aron"[All Fields] OR "Benofomin"[All Fields] OR "Dabex"[All Fields] OR "Denkaform"[All Fields] OR "Deson"[All Fields] OR "Dextin"[All Fields] OR "Diabetase"[All Fields] OR "Diabetformin"[All Fields] OR "Diabetmin"[All Fields] OR "Diabetosan"[All Fields] OR "Diabex"[All Fields] OR "Diafat"[All Fields] OR "Diaformin"[All Fields] OR "Diaformina"[All Fields] OR "Diametin"[All Fields] OR "Diamin"[All Fields] OR "Dianben"[All Fields] OR "Diformin"[All Fields] OR "Dimefor"[All Fields] OR "Dmgg"[All Fields] OR "Dybis"[All Fields] OR "Eraphage"[All Fields] OR "Espa-Formin"[All Fields] OR "Euform Retard"[All Fields] OR "Fluamine"[All Fields] OR "Flumamine"[All Fields] OR "Fornidd"[All Fields] OR "Fortamet"[All Fields] OR "Glaformil"[All Fields] OR "Glibudon"[All Fields] OR "Glifage"[All Fields] OR "Gliguanid"[All Fields] OR "Glucaminol"[All Fields] OR "Glucophage"[All Fields] OR "Glucofago"[All Fields] OR "Gluciform"[All Fields] OR "Gluciformin"[All Fields] OR "Glucohexal"[All Fields] OR "Glucoless"[All Fields] OR "Glucomet"[All Fields] OR "Glucomin"[All Fields] OR "Glucomine"[All Fields] OR "Gluconil"[All Fields] OR "Glucostop"[All Fields] OR "Glucotika"[All Fields] OR "Gludepatic"[All Fields] OR "Glufor"[All Fields] OR "Gluformin"[All Fields] OR "Glukophage"[All Fields] OR "Glumeformin"[All Fields] OR "Glumet"[All Fields] OR "Glumetza"[All Fields] OR "Glupa"[All Fields] OR "Glustress"[All Fields] OR "Glyciphage"[All Fields] OR "Glycomet"[All Fields] OR "Glycon"[All Fields] OR "Glycoran"[All Fields] OR "Glyformin"[All Fields] OR "Glymet"[All Fields] OR "Haurymellin"[All Fields] OR "Hipoglucin"[All Fields] OR "I-Max"[All Fields] OR "Islotin"[All Fields] OR "Juformin"[All Fields] OR "Ia 6023"[All Fields] OR "Ia6023"[All Fields] OR "Maformin"[All Fields] OR "Meglucon"[All Fields] OR "Meguan"[All Fields] OR "Melbin"[All Fields] OR "Melformin"[All Fields] OR "Mellittin"[All Fields] OR "Merckformin"[All Fields] OR "Mescorit"[All Fields] OR "Metaformin"[All Fields] OR "Metfogamma"[All Fields] OR "Metforal"[All Fields] OR "Metformax"[All Fields] OR "Metformine"[All Fields] OR "Methformin"[All Fields] OR "Metiguanide"[All Fields] OR "Metomin"[All Fields] OR "Metphormin"[All Fields] OR "Miformin"[All Fields] OR "Neoform"[All Fields] OR "Nndg"[All Fields] OR "Reglus-500"[All Fields] OR "Riomet"[All Fields] OR "Risidon"[All Fields] OR "Siamformet"[All Fields] OR "Siofor"[All Fields] OR "Thiabet"[All Fields] OR "Vimetrol"[All Fields] OR "Walaphage"[All Fields]</p>	25 243
#12	#5 AND #10 AND #11	990
#13	<p>"random"[All Fields] OR "randomised"[All Fields] OR "randomized"[All Fields] OR "randomly"[All Fields] OR "randomisation"[All Fields] OR "randomization"[All Fields] OR "RCT"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "blinded"[All Fields] OR "blinding"[All Fields] OR "mask"[All Fields] OR "masked"[All Fields] OR "masking"[All Fields]</p>	1 523 790
#14	#12 AND #13	468

Data wyszukiwania: 10.07.2020 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 165.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(Canagliflozin OR Invokana)	169
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)	70
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Canagliflozin OR Invokana) AND diabetes	94
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Canagliflozin OR Invokana)	21
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: 10.07.2020 r.

7.5. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Tabela 166.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Tsapas 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość	MEDLINE, EMBASE, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> od 18 grudnia 2019 (bez ograniczeń językowych); abstrakty konferencyjne i abstrakty opublikowane na stronie ClinicalTrials.gov do 10 kwietnia 2020 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w celu obniżenia poziomu glukozy.	Do analizy włączono 453 badania. Dla terapii skojarzonej z MET schematy oparte na insulynie i agonistach receptorach GLP-1 były najbardziej skuteczne w zakresie redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej, podczas gdy pochodne sulfonilomocznika, terapia insuliną bazową i mieszaną zwiększa ryzyko hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia. U chorych z niskim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych stosujących MET, wszystkie analizowane terapie wykazały podobną skuteczność do PLC w zakresie naczyniowych punktów końcowych. U chorych z podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych stosujących MET dodanie terapii semaglutydem podawanym doustnie, empagliflozyny, lub liraglutytu zmniejszyło ogólną śmiertelność i ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, podczas gdy terapia skojarzona z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu lub dapagliflozyna zmniejszała jedynie ogólną śmiertelność. Wykazano, że terapia KAN, dapagliflozyna, and empagliflozyna ma korzystny wpływ na hospitalizacje z powodu niewydolności serca i rozwój schyłkowej niewydolności nerek. U chorych stosujących KAN wykazano zwiększone ryzyko amputacji. Ryzyko to było mniejsze u chorych przyjmujących liraglutyd.
<i>Sharma 2018</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość	Bazy MEDLINE, EMBASE, <i>Cochrane CENTRAL</i> przeszukano 5.04.2016 r. i zaaktualizowano przeszukiwanie 3.10. 2016 r. oraz 16.08.2017 r.	Porównawcza ocena skuteczności semaglutylu podawanego raz w tygodniu i inhibitorów SGLT2 w leczeniu chorych na DM2, niewłaściwie	Do analizy włączono łącznie 23 badania, w tym badanie <i>CANTATA-SU</i> i <i>CANTATA-D</i> dla KAN. W porównaniu do inhibitorów SGLT2, semaglutyd podawany raz w tygodniu wykazał większą skuteczność w redukcji poziomu HbA _{1c} w 26 tyg. leczenia. Różnica średnich dla semaglutylu w dawce 1,0 mg względem inhibitorów SGLT2 wynosiła od -0,66% dla KAN w

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>Przeszakno także abstrakty konferencyjne z sesji (lata 2013–2017) <i>European Association for the Study of Diabetes, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, International Diabetes Federation</i> (lata 2013–2015) i <i>American Diabetes Association Scientific Sessions</i>. Przeszakno także pozycje bibliograficzne kluczowych przeglądów systematycznych i meta-analiz.</p>	<p>kontrolowanych monoterapią metforminą.</p>	<p>dawce 300 mg do -1,11% dapagliflozy 5 mg. Wyniki NMA wskazują też na istotnie statystycznie większą skuteczność semaglutynu 1,0 mg w zakresie redukcji masy ciała względem wszystkich inhibitorów SGLT2. Różnica średnich dla semaglutynu względem inhibitorów SGLT2 wynosiła od -1,59 kg dla KAN w dawce 300 mg do -2,49 kg dla empagliflozyny 10 mg. Nie wykazano różnic w zakresie redukcji masy ciała między semaglutynem podawanym w dawce 0,5 mg i wszystkimi dawkami KAN lub dapagliflozyny. Obie dawki semaglutynu były istotnie statystycznie bardziej skuteczne w redukcji FPG niż inhibitory SGLT2, z wyjątkiem porównania dla semaglutynu w dawce 0,5 mg a KAN w dawce 300 mg dla którego nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Redukcja masy ciała dla obu dawek semaglutynu i KAN w dawce 300 mg była znamienne klinicznie.</p>
<i>Molugulu 2017</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Wyszukiwanie przeprowadzono w styczniu 2017 r. Wyszukiwano informacji od 2012 r. PubMed</p>	<p>Porównanie skuteczności klinicznej terapii skojarzonej z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 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.</p>	<p>Do analizy włączono 7 badań dla inhibitorów SGLT2. Wykazano, że terapia skojarzona inhibitorami SGLT2 + MET jest bardziej skuteczna w odniesieniu do redukcji HbA_{1c} i zmniejszenia masy ciała w porównaniu z monoterapią MET. Wśród trzech inhibitorów SGLT2, takich jak dapagliflozyna, KAN i empagliflozyna, nie wykazano znacznej różnicy w odniesieniu do redukcji masy ciała.</p>
<i>Zhong 2016</i>	<p>Cook: 5/5</p>	<p>Wyszukiwanie informacji od 1960 r. do 2015 r.</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN</p>	<p>Do analizy włączono łącznie 7 RCT⁷⁹ (w tym m.in. badania CANTATA-SU oraz CANTATA-D2). Dla terapii skojarzonej KAN +</p>

⁷⁹ randomizowane badanie kliniczne

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Klasyfikacja AOTMiT: IA AMSTAR 2: niska jakość	Embase Cochrane CENTRAL PubMed Web of Science Clinical Trials Registry Platform Referencje odnalezionych publikacji	stosowanej u chorych na DM2.	<p>MET vs MET + GLI zaobserwowano istotną redukcję masy ciała (WMD – różnica średnich ważonych: -4,40 (95% CI (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).</p> <p>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 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>
CADTH 2015	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB AMSTAR 2: niska jakość	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 (ocena technologii medycznych), wtyczne, darmowe bazy danych, przeglądarka internetowa)	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.	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 (angkanadyjski ekspert kliniczny ds. leków). Jednakże, w celu ustalenia korzystnego lub szkodliwego

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>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 (lipoproteina o niskiej gęstości) cholesterolu. W połączeniu z SU, KAN zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii w porównaniu do PLC. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych leków przeciwhiperqlikemicznych, wymagane będą dodatkowe badania i doświadczenia kliniczne, aby w pełni scharakteryzować długoterminowy profil bezpieczeństwa KAN.</p>
<p><i>Mearns 2015</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość</p>	<p>Wyszukiwanie do maja 2014 r. Medline Cochrane CENTRAL Clinicaltrials.gov Strony HTA Kontakt z autorami publikacji w celu odnalezienia dodatkowych wyników Referencje odnalezionych publikacji</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwhiperqlikemicznych dodanych do terapii MET i SU u chorych na DM2, u których terapia skojarzona MET i SU jest nieskuteczna.</p>	<p>Do analizy włączono łącznie 20 badań, w tym 2 RCT oceniające terapię KAN w skojarzeniu z MET i SU (<i>CANTATA-MSU</i> i <i>CANTATA-D2</i>). W porównaniu z PLC / grupą kontrolną, wszystkie leki przeciwhiperqlikemiczne obniżyły poziom HbA_{1c}. Inhibitory SGLT2 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 SGLT2, rozyglitazon i liraglutyd zmniejszyły skurczowe ciśnienie krwi w porównaniu do PLC, pioglitazonu, insuliny glargine i SITA (2,41-8,88 mm Hg).</p> <p>Insulina glargine, TZD, liraglutyd, SITA i KAN zwiększały ryzyko hipoglikemii w porównaniu z PLC / kontrolą (RR, 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.</p> <p>Podsumowując, leki przeciwhiperqlikemiczne w skojarzeniu z MET i SU wykazują różnicowaną skuteczność i bezpieczeństwo.</p>
<p><i>EUnetHTA 2014</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość</p>	<p>PubMed, Cochrane Library, strona clinicaltrials.gov, rejestry <i>The metaRegister of Controlled Trials</i>, <i>the Australian and New Zealand Clinical Trials Registry</i>, <i>The</i></p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN w leczeniu chorych na DM2.</p>	<p>W ramach oceny skuteczności analizowano dane z 3 badań III fazy w których KAN porównano względem aktywnego komparatora (glimepiryd, sitagliptyna) - w tym badania <i>CANTATA-SU</i> oraz <i>CANTATA-D2</i>. Uwzględniono także dowody pośrednie i symulacje z modelu CORE. Ocena bezpieczeństwa oparto na dowodach z 9 badań klinicznych RCT III fazy (kontrolowanych placebo lub z</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p><i>World Health Organization International Clinical Trials Registry platform, The EU Clinical Trials Register.</i></p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono 3.07.2013 r. i zaktualizowano 1.11.2013 r.</p>		<p>aktywnym komparatorem w postaci glimepirydu lub sitagliptyny). Uwzględniono także dane z projektu badawczego CANVAS oraz trwających badań klinicznych wskazanych w rejestrach.</p> <p>W odniesieniu do zastępczych punktów końcowych (takich jak HbA_{1c}, masa ciała lub ciśnienia krwi) zastosowanych w odpowiednich badaniach z aktywnymi komparatorami, leczenie kanagliflozyną w dowolnej dawce (100 mg lub 300 mg) wydaje się wywoływać efekty, które są co najmniej tak samo korzystne jak dla komparatorów, a kanagliflozyna 300 mg może być jeszcze bardziej skuteczna. W szczególności większa zdolność kanagliflozyny do zmniejszenia masy ciała i ciśnienia krwi niż dla komparatorów może być ogólnie korzystna w typowej populacji chorych z DM2, ale korzyści na poziomie indywidualnym mogą zależeć od cech chorych. Z drugiej strony zaobserwowano wzrost zarówno cholesterolu LDL, jak i HDL. Znaczenie kliniczne tych wyników dotyczących lipidów pozostaje niejasne.</p> <p>Nie wykazano by KAN lub jej komparatory miały istotny wpływ na zdolności funkcjonalne lub ogólną jakość życia chorych w czasie okresu obserwacji wynoszącego 1 rok. W odniesieniu do ogólnej jakości życia związanej ze stanem zdrowia opisywanej za pomocą wyniku dla komponentu fizycznego kwestionariusza SF-36 (kwestionariusz oceny jakości życia (wersja skrócona)), nie wykazano zmian po 52 tygodniach terapii. Dla terapii dwulekowej z MET, średnia zmiana wyniku dla KAN 100 mg, KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 1,0; 0,8 i 0,4 pkt a dla KAN w dawce 100 mg, KAN 300 mg i GLI wynosiła 1,2; 1,7 i 0,9. Dla terapii trójlekowej (z MET i SU) wykazano, że średnia zmiana wyniku dla KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 0,9 i -0,1 pkt.</p> <p>Również w zakresie sumarycznego wyniku dla komponentu psychicznego kwestionariusza SF-36 nie wykazano zmiany po 52 tygodniach leczenia. Dla terapii dwulekowej z MET, średnia zmiana wyniku dla KAN 100 mg, KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 0,6; -0,1 i 1,0 pkt a dla KAN w dawce 100 mg, KAN 300 mg i GLI wynosiła 0,7; 1,1 i 0,2. Dla terapii trójlekowej (z MET i SU)</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>wykazano, że średnia zmiana wyniku dla KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 1,1 i -0,4 pkt.</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów, aby ustalić, czy kanagliflozyna ma jakiegokolwiek istotny wpływ na długoterminowe wyniki i śmiertelność w porównaniu z glimepirydem lub sitagliptyną. Korzyści netto wynikające z leczenia kanagliflozyną w porównaniu z komparatorami pozostają niejasne i wymagają badań, w których oceniane są wyniki długoterminowe.</p> <p>Kanagliflozyna była ogólnie dobrze tolerowana w krótkim okresie obserwacji; ogólne częstości występowania zdarzeń niepożądanych były podobne do tych u chorych otrzymujących placebo. W przypadku kanagliflozyny obserwowano wyższy odsetek zakażeń grzybiczych narządów płciowych, zapalenia układu moczowego, częstomocz / poliurii i działań niepożądanych związanych z diurezą osmotyczną w porównaniu z placebo i aktywnym lekiem porównawczym. Ciężkie zapalenie układu moczowego występowało rzadko. Udokumentowana hipoglikemia była rzadka i występowała znacznie rzadziej podczas stosowania kanagliflozyny w porównaniu z glimepirydem.</p> <p>Do oceny potrzebne są długoterminowe dane dotyczące działań niepożądanych kanagliflozyny, zarówno w przypadku rzadkich zdarzeń niepożądanych, jak i długoterminowego wpływu znacznej glukozurii na drogi moczowe. Zwiększoną częstość występowania zakażeń narządów płciowych (szczególnie u kobiet) i infekcje dróg moczowych należy rozważyć przy leczeniu długoterminowym. Te zdarzenia niepożądane mogą wpływać na przestrzeganie przez chorych zaleceń i jakość życia. Istotne potencjalne zagrożenia zostały już zidentyfikowane; obejmują one upośledzenie czynności nerek / niewydolność nerek, konsekwencje kliniczne zwiększonego hematokrytu, złamania kości, nadwrażliwość na światło i hipoglikemię przy braku insuliny lub niezależnych od glukozy substancji wydzielających insulinę, a także zastosowanie niezgodne z przeznaczeniem do zmniejszenia masy ciała.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Yang 2014</i>	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 Strona FDA Clinicaltrials.gov	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowego inhibitora SGLT2 – 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 aktywnymi komparatorami, KAN istotnie statystycznie obniżyła poziom HbA _{1c} oraz przyczyniła się do redukcji masy ciała. 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.
<i>Clar 2012</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA (tylko dla porównania dapagliflozyna vs PLC) AMSTAR 2: niska jakość	Wyszukiwanie przeprowadzono w październiku 2011 r., aktualizacja wyszukiwania w bazie PubMed nastąpiła w lipcu 2012 r. Wyszukiwano informacji od 2006 r. Medline Embase Cochrane Library Baza HTA Narodowej Służby Zdrowia w Wielkiej Brytanii Rozszerzona wersja indeksu cytowań Instytutu Filadelfijskiego Clinicaltrials.gov, controlledtrials.com	Ocena skuteczności klinicznej leków z grupy inhibitorów SGLT2 w terapii dwu- i trójlekowej u chorych na DM2.	Do analizy włączono łącznie 7 RCT. Ogółem stwierdzono, że inhibitory SGLT2 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). U chorych przyjmujących inhibitory SGLT2 częściej obserwuje się zakażenia dróg moczowych oraz rodnych, przy czym zakażenia te są łagodne i ustępują odpowiednio leczone.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>Abstrakty konferencyjne ADA (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne) i EASD (Europejskie Stowarzyszenie ds. badań nad cukrzycą) Strony FDA, EMA Referencje odnalezionych publikacji</p>		<p>Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań określających wpływ terapii inhibitorami SGLT2 na bezpieczeństwo oraz badań długoterminowych.</p>

Domena*		Publikacja								
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE								
		<i>Tsapas 2020</i>	<i>Sharma 2018</i>	<i>Molugulu 2017</i>	<i>Zhong 2016</i>	<i>CADTH 2015</i>	<i>Mearns 2015</i>	<i>EUneth TA 2014</i>	<i>Yang 2014</i>	<i>Clar 2012</i>
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	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	n/d	TAK	n/d	TAK	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)	TAK	TAK	n/d	TAK	n/d	TAK	TAK	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK	n/d	TAK	n/d	TAK	TAK	NIE	NIE

Domena*		Publikacja								
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE								
		<i>Tsapas 2020</i>	<i>Sharma 2018</i>	<i>Molugulu 2017</i>	<i>Zhong 2016</i>	<i>CADTH 2015</i>	<i>Mearns 2015</i>	<i>EUnetH TA 2014</i>	<i>Yang 2014</i>	<i>Clar 2012</i>
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska jakość	Niska jakość	Bardzo niska	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*, *EUnetHTA 2014*, *Mearns 2015*, oraz *Yang 2014*, punkt 2 skali AMSTAR 2 nie jest domeną krytyczną

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd 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 przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.7.1. CANTATA-SU

CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015, Patel 2016)	
METODYKA	
<p>Badanie randomizowane, zaślepienie (pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania (etap <i>run-in</i>)⁸⁰; 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 (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 przeciwhiperqlikemicznego 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 powodu naruszenia protokołu badania oraz braku skuteczności terapii ratunkowej, po 1 (0,2%) chorym 	

⁸⁰ 2 tyg. przed etapem głównym badania liczonym od tyg. 0.

CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015, Patel 2016)

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 AOTMI: 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, Patel 2016)				
<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.⁸¹. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <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 [lata]	Średnia (SD)	56,4 (9,5)	55,8 (9,2)	56,3 (9,0)
	<65 r.ż., n (%)	397 (82,2)	411 (84,7)	399 (82,8)
	≥ 65 r.ż., n (%)	86 (17,8)	74 (15,3)	83 (17,2)
Rasa, n (%)	Biała	323 (66,9)	333 (68,7)	322 (66,8)
	Czarna lub Afroamerykanie	20 (4,1)	19 (3,9)	22 (4,6)
	Azjatycka	99 (20,5)	92 (19,0)	93 (19,3)
	Inna*	41 (8,5)	41 (8,5)	45 (9,3)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	86 (17,8)	80 (16,5)	76 (15,8)
	Inne niż Hiszpanie lub Latynosi	395 (81,8)	404 (83,3)	403 (83,6)
	Nieznane/Nieokreślone	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,6)
Stężenie HbA _{1c} , [%]	Średnia (SD)	7,8 (0,8)	7,8 (0,8)	7,8 (0,8)
	<7,0, n (%)	59 (12,2)	71 (14,6)	65 (13,5)
	<8,0, n (%) (dobra kontrola)	294 (60,9)	294 (60,6)	290 (60,2)
	>9,0, n (%) (słaba kontrola)	31 (6,4)	34 (7,0)	34 (7,1)
FPG, średnia (SD) [mmol/l]		9,2 (2,1)	9,2 (2,0)	9,2 (2,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		86,9 (20,1)	86,6 (19,5)	86,5 (19,8)
Ciśnienie krwi <140/90 mmHg, n (%)		358 (74,1)	360 (74,2)	362 (75,1)
BMI, [kg/m ²]	Średnia (SD)	31,0 (5,3)	31,2 (5,4)	30,9 (5,5)
	<30, n (%)	215 (44,5)	224 (46,2)	234 (48,5)

⁸¹ chorzy, którzy stosowali MET w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwhiperqlikemicznym, nie zawierającym TZD, przerywali stosowanie drugiego leku przeciwhiperqlikemicznego 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, Patel 2016)				
	≥30, n (%)	268 (55,5)	261 (53,8)	248 (51,5)
eGF [ml/min/1,73 m ²]	średnia (SD)	89,7 (19,3)	91,4 (19,4)	89,5 (17,5)/N=481
	<60	15 (3,1)	13 (2,7)	10 (2,1)/N=481
	60-<90	232 (48,0)	232 (47,8)	251 (52,2)/N=481
	≥90	236 (48,9)	240 (49,5)	220 (45,7)/N=481
Czas trwania DM2, średnia (SD) [lata]		6,5 (5,5)	6,7 (5,5)	6,6 (5,0)
Chorzy, którzy wzięli udział w etapie dostosowywania dawki leków przeciwhiperglykemicznych, n (%)		173 (35,8)	178 (36,7)	171 (35,5)
Powikłania mikronaczyniowe w wywiadzie, n (%)	Ogółem	93 (19,3)	87 (17,9)	90 (18,7)
	Neuropatia	75 (15,5)	62 (12,8)	67 (13,9)
	Retinopatia	26 (5,4)	37 (7,6)	27 (5,6)
	Nefropatia	18 (3,7)	15 (3,1)	16 (3,3)
	1 powikłanie	71 (14,7)	65 (13,4)	72 (14,9)
	2 powikłania	18 (3,7)	17 (3,5)	16 (3,3)
	3 powikłania	4 (0,8)	5 (1,0)	2 (0,4)
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				
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 (≥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:				
<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. 				
Pioglitazon miareczkowano zgodnie z lokalnymi zasadami leczenia.				
Leki przeciwnadciśnieniowe (inne niż beta-blokery, leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, blokery kanału wapniowego) w chwili rozpoczęcia badania stosowało 1,5% w grupie kontrolnej oraz 2,1% i 2,7% chorych w grupie KAN 100 mg i KAN 300 mg.				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:				
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ stężenie HbA_{1c}; ⊗ zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych; ⊗ masa ciała i BMI; ⊗ jednoczesna redukcja stężenia HbA_{1c} i masy ciała względem wartości początkowych; ⊗ zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych; 				

CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015, Patel 2016)

- ⊗ parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu;
- ⊗ parametry dotyczące stężenia lipidów i insuliny;
- ⊗ stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów;
- ⊗ stosowanie leków przeciwdziałających nadciśnieniu;
- ⊗ zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej.
- ⊗ epizody hipoglikemii;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

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);
- ⊗ wyniki które przedstawiono tylko dla 1 grupy (brak danych dla grupy kontrolnej).

*rdzenni Amerykanie, rdzenni mieszkańcy Alaski, Hawajów lub innych wysp pacyficznych, chorzy mieszanego pochodzenia i in.

7.7.2. Bataineh 2019

Bataineh 2019			
METODYKA			
<p>Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (zgodnie z kryteriami włączenia w raporcie uwzględniono dane tylko dla grupy stosującej terapię KAN+MET oraz grupy stosującej GLI+MET. Nie uwzględniono danych dla grupy stosującej częściowo refundowany w Polsce komparator (czyli SITA+MET)</p> <p>Opis metody randomizacji: podano jedynie informację, że chorych przydzielono do jednej z trzech grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ grupa A: KAN+MET; ⊗ grupa B: SITA+MET; ⊗ grupa C: GLI+MET. <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: brak;</p> <p>Skala Jadad: 1/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, w badaniu przedstawiono wyniki dla populacji ITT tj. wszystkich chorych zrandomizowanych do badania (210 chorych);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 2 (Jordania, Irak);</p> <p>Okres obserwacji: 16 tyg.;</p> <p>Analiza statystyczna: badane grupy porównano pod względem wszystkich zmiennych. Wartości średnie wyrażono jako średnia ± odchylenie standardowe (SD). Do analizy istotności statystycznej różnicy w średniej dla zmiennych kategoryalnych wykorzystano test t dla prób zależnych oraz test Chi-kwadrat. W przypadku zmiennych ciągłych do oceny istotności różnic zastosowano jednokierunkowy test ANOVA. Za istotną statystycznie uznano wartość $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek 20-65 r.ż.; ⊗ cukrzyca typu 2 niewystarczająco kontrolowana terapią MET w dawce 1500 mg/dobę (stężenie $HbA_{1c} \geq 7,0\%$) przez ponad 4 miesiące; ⊗ eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m³ w momencie włączenia do badania; ⊗ wyrażenie zgody na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z badania wykluczono chorych z: <ul style="list-style-type: none"> ○ cukrzycową kwasicią ketonową w wywiadzie; ○ chorobami sercowo-naczyniowymi, chorobami nerek lub wątroby; ○ niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 1; ⊗ chorych stosujących insulinę lub inną substancję niż metformina jako leki przeciw hiperglikemii; ⊗ kobiety w ciąży. 			
Dane demograficzne			
Parametr	KAN+MET	SITA+MET	GLI+MET
Liczba chorych	74	80	56

Bataineh 2019				
Mężczyźni, n (%)		42 (56,8)	49 (61,3)	27 (48,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]		48,43 (7,35)	44,28 (6,82)	43,94 (8,14)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		38,94 (4,96)	36,24 (7,15)	37,42 (4,56)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		81,45 (17,45)	84,03 (14,76)	79,64 (18,20)
Palacze, n (%)		10 (13,5)	12 (15,0)	7 (12,5)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	Rozkurczowe	86,34 (8,21)	88,34 (5,15)	84,95 (6,24)
	Skurczowe	127,85 (6,82)	131,85 (8,63)	134,48 (8,65)
Stężenie HbA _{1c} , średnia (SD) [%]		9,8 (1,45)	9,6 (1,73)	9,9 (1,69)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ³]		104,65 (22,56)	98,53 (26,95)	112,52 (29,22)
Poziom glukozy we krwi na czczo, średnia (SD) [mg/dl]		214,43 (49,54)	223,28 (62,01)	229,54 (79,23)
Trójglicerydy, średnia (SD) [mg/dl]		186,45 (68,41)	192,30 (95,34)	203,65 (73,93)
Cholesterol, średnia (SD) [mg/dl]	LDL	136,44 (37,42)	128,89 (42,43)	131,43 (31,42)
	HDL	41,43 (6,34)	44,19 (8,54)	39,94 (11,52)
Azot mocznikowy we krwi, średnia (SD) [mg/dl]		19,55 (6,43)	20,53 (4,60)	20,92 (5,61)
Kwas moczowy, średnia (SD) [mg/dl]		4,93 (1,42)	4,26 (1,26)	6,08 (1,02)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: KAN w dawce 300 mg/dzień w skojarzeniu z MET przez 16 tyg. (grupa A);</p> <p>Interwencja kontrolna: SITA w dawce 100 mg/dzień w skojarzeniu z MET (grupa B) oraz GLI w dawce 4 mg/dzień w skojarzeniu z MET (grupa C) podawane przez 16 tyg.;</p> <p>Leczenie wspomagające: wszystkich chorych poinstruowano, aby zapisywali wszelkie dodatkowe leki, które mogą być stosowane przez cały okres badania, a które mogą wpływać na wyniki.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stężenie HbA_{1c}; ⊗ stężenie FPG; ⊗ parametry dotyczące stężenia lipidów; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dane dla grupy stosującej SITA+MET; ⊗ dane dotyczące średniej zmiany wyniku po 16 tygodniach leczenia przedstawione na wykresach z uwagi na brak prezentacji miar rozrzutu (na wykresie oznaczono tylko wartość średnią) 				

7.7.3. CANTATA-D2

CANTATA-D2 (Schrenthaler 2013, Bailey 2014)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, zaślepienie (pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania⁸²; podwójnie zaślepienie – od 3. tyg. badania), wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; po 2-tygodniowym etapie <i>run-in</i>; 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;</p> <p>Zaślepienie: tak, pierwsze 2 tygodnie badanie zaślepienie pojedynczo (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 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;</p> <p>Opis utraty chorych z badania**: z badania utracono łącznie 291 (38,5%) z 756 chorych⁸³, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 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; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>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;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Janssen Research & Development, LLC;</p> <p>Liczba ośrodków: 140 w 17 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: 52 tyg. (etap <i>run-in</i> z PLC: 2 tyg.; etap główny badania: 52 tyg.; dodatkowy okres obserwacji: 4 tyg.);</p> <p>Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana stężenia HbA_{1c} w 52. tyg. badania względem wartości początkowych – gdy wykazano <i>non-inferiority</i> KAN (300 mg)+MET+SU względem SITA+MET+SU, protokół określał stopniową ocenę <i>superiority</i>. Hipoteza <i>non-inferiority</i> mogła zostać potwierdzona, jeśli różnica</p>

⁸² 2 tyg. przed etapem głównym badania liczoną od tyg. 0.

⁸³ Odsetek utraconych chorych w badaniu był wyższy niż w innych badaniach dla KAN, ale wynika to z metodyki badania gdyż w badaniu nie było dopuszczalne stosowanie terapii ratującej i z badania wykluczano wszystkich chorych którzy nie osiągnęli kryteriów kontroli glikemii określonych w protokole

CANTATA-D2 (Schrenthaler 2013, Bailey 2014)

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%.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥18. r.ż.;
- ⊗ chorzy na cukrzycę typu 2;
- ⊗ stężenie HbA_{1c} między 7,0% a 10,5%;
- ⊗ chorzy poddani stałej terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika w maksymalnej lub prawie maksymalnej dawce*.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ powtarzające się wyniki FPG i/lub SMBG ≥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 SGLT2, lub jakimkolwiek innym lekiem przeciwhiperlikemicznym (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)	240 (63,5)
	Czarna lub Afroamerykanie	43 (11,4)	45 (11,9)
	Azjatycka	67 (17,8)	65 (17,2)
	Inne	22 (5,8)	28 (7,4)
Grupa etniczna, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	79 (21,0)	80 (21,2)
	Inna niż Hiszpanie lub Latynosi	298 (79,0)	296 (78,3)
	Inna***	0 (0,0)	2 (0,5)
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)
	<30 kg/m ² , n (%)	182 (48,3)	173 (45,8)
Stężenie HbA _{1c}	Średnia (SD) [%]	8,1 (0,9) (65 (9,8) mmol/mol)	8,1 (0,9) (65 (9,8) mmol/mol)
	>9% (słaba kontrola), n (%)	62 (16,4)	70 (18,5)

CANTATA-D2 (Schrenthaler 2013, Bailey 2014)			
	<8% (dobra kontrola), n (%)	185 (49,1)	174 (46,0)
	<7%, n (%)	28 (7,4)	36 (9,5)
Ciśnienie krwi, n (%)	<140/90 mm Hg	265 (70,3)	272 (72,0)
	<140/80 mm Hg	159 (42,2)	169 (44,7)
	<130/80 mm Hg	124 (32,9)	134 (35,4)
Cholesterol LDL <100 mg/dl, n (%)		190 (50,4)	214 (56,8)/N=377
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)
Złożone wskaźniki jakości	HbA _{1c} <7%, ciśnienie krwi <130/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl, n (%)	3 (0,8)/N=377	6 (1,6)/N=377
	HbA _{1c} <7%, ciśnienie krwi <140/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl, n (%)	3 (0,8)/N=377	9 (2,4)/N=377
	HbA _{1c} <8%, ciśnienie krwi <140/80 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl, n (%)	41 (10,9)/N=377	50 (13,3)/N=377
	HbA _{1c} <8%, ciśnienie krwi <140/90 mm Hg, cholesterol LDL <100 mg/dl, n (%)	67 (17,8)/N=377	79 (21,0)/N=377
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)	40 (10,6)
	Glipizyd o przedłużonym uwalnianiu	16 (4,2)	18 (4,8)
	Gliburyd/glibenklamid	128 (34,0)	133 (35,2)
	Glimepiryd	121 (32,1)	106 (28,0)
	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)

CANTATA-D2 (Schrenthaler 2013, Bailey 2014)			
	Zmniejszona	3 (0,8)	5 (1,3)
	Przerwana / zaburzone dawkowanie	0 (0,0)	4 (1,1)
INTERWENCJA			
<p>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.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stężenie HbA_{1c}; ⊗ zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych; ⊗ zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych; ⊗ masa ciała i BMI; ⊗ parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu; ⊗ parametry dotyczące stężenia lipidów; ⊗ złożone wskaźniki jakości związane z cukrzycą; ⊗ epizody hipoglikemii; ⊗ jakość życia zależna od masy ciała; ⊗ satysfakcja związana ze stanem zdrowia; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 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; ⊗ dane z publikacji <i>Bailey 2014</i> przedstawione dla podgrupy chorych z BMI >25 kg/m² - uwzględniono tylko wyniki dla populacji ogółem 			

*chorzy przyjmujący maksymalne / bliskie maksymalnym dawki MET (≥2 000 mg/dobę lub ≥1 500 mg/dobę w przypadku chorych nietolerujących wyższych dawek) i SU (w dawce równej połowie dawki maksymalnej lub wyższej), ze stężeniem HbA_{1c} ≥7,0% (53 mmol/mol) i ≤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} ≥7,0% (53 mmol/mol) i ≤10,5% (91 mmol/mol) i po spełnieniu kryteriów włączenia, chorzy rozpoczynali 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 ≥133 μmol/l (mężczyźni) lub 124 μmol/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

7.7.4. CANTATA-MSU

CANTATA-MSU (Wilding 2013)	
METODYKA	
Badanie randomizowane, zaślepienie (pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania⁸⁴; podwójnie zaślepienie – od 3. tyg. badania), wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3.	
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;	
Zaślepienie: tak; pierwsze 2 tygodnie badanie pojedynczo zaślepienie (etap <i>run-in</i>), od 3. do 52. tygodnia badanie podwójnie zaślepienie;	
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;	
Opis utraty chorych z badania:	
<u>Główny etap badania (do 26. tyg.):</u>	
<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; 	
<ul style="list-style-type: none"> ⊛ 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; 	
<ul style="list-style-type: none"> ⊛ 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%) 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; 	
<u>Etap przedłużony badania (od 26. do 52. tyg.)</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ⊛ 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; 	
<ul style="list-style-type: none"> ⊛ 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 	

⁸⁴ 2 tyg. przed etapem głównym badania liczoną od tyg. 0.

CANTATA-MSU (Wilding 2013)

- 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
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)	128 (82,1)
	Czarna lub Afroamerykanie	5 (3,2)	11 (7,1)	10 (6,4)
	Azjatycka	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (1,3)
	Inna**	18 (11,5)	18 (11,5)	16 (10,3)
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)

CANTATA-MSU (Wilding 2013)			
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 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>			
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>Ruszel-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 sulfonilomocznika (w dawce równej połowie dawki maksymalnej lub wyższej; minimalna dzienna dawka pochodnych sulfonilomocznika: 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 włączenia do badania i ze stężeniem 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

7.7.5. Russel-Jones 2009

Russel-Jones 2009
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte/ podwójnie zaślepienie⁸⁵, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupami równoległymi (w raporcie przedstawiono wyniki jedynie dla 2 grup z badania tj. chorych 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: 3/5;</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 współzmienną. Epizody hipoglikemii analizowano przy użyciu uogólnionego modelu liniowego obejmującego leczenie i kraj jako efekty stałe. Dla danych dotyczących bezpieczeństwa zastosowano statystykę opisową. Poziom istotności został ustalony na $p < 0,05$. W przypadku analizy pierwotnej (<i>non-inferiority / superiority</i>) poziom istotności wynosił 2,5% (test jednostronny) i 5% (test dwustronny);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiana stężenia HbA_{1c} w 26 tygodniu badania, względem wartości początkowych) dla LIR vs InsGLAR: hipoteza <i>non-inferiority</i> – jeśli różnica między grupami wynosiła do 0,4%; dla LIR vs PLC hipoteza <i>superiority</i> z granicą ustaloną na poziomie 0,5%. W celu potwierdzenia hipotezy <i>superiority</i> oraz <i>non-inferiority</i> 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 <i>superiority</i> LIR względem</p>

⁸⁵badanie otwarte: InsGLAR, badanie podwójnie zaślepienie dla LIR vs PLC

Russel-Jones 2009

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 glimepirydem (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:

- ⊗ leczenia insuliną w okresie 3 miesięcy przed badaniem (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia współistniejącej choroby);
- ⊗ upośledzona funkcja wątroby lub nerek;
- ⊗ klinicznie znaczącą chorobą sercowo-naczyniową;
- ⊗ postępująca retinopatia lub makulopatia;
- ⊗ nadciśnienie (≥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	5 (4,4)	5 (2,2)
	Terapia skojarzona	94 (40,9)	95 (83,3)
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)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	85,5 (19,4)	85,7 (16,7)	85,0 (17,9)
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

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,

Russel-Jones 2009

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.

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, podskórnym w jamę brzuszną, udo lub górną część ramienia, za pomocą fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.

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.

Interwencja kontrolna:

- ⊗ PLC podawane było w objętościach odpowiadających LIR. PLC podawane było, podskórnym 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.

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.

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.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie: punkty końcowe umożliwiające wykonanie porównania pośredniego na podstawie wyników badania CANTATA-MSU i badania Russel-Jones 2009.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: inne niż wskazane powyżej.

7.7.6. Analiza przedstawiona w publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015*

Davies 2017a, Wilding 2015
METODYKA
<p>W publikacji <i>Davies 2017a</i> i <i>Wilding 2015</i> przedstawiono łączną analizę danych z 4 randomizowanych badań klinicznych fazy III, kontrolowanych PLC⁸⁶. W publikacji <i>Davies 2017a</i> przedstawiono analizę <i>post-hoc</i> dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecności nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. W publikacji <i>Wilding 2015</i> przedstawiono natomiast analizę <i>post-hoc</i> dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od stężenia HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania oraz od czasu trwania cukrzycy typu 2.</p> <p>W publikacji <i>Davies 2017a</i> łączne dane z 4 badań klinicznych analizowano w następujących podgrupach chorych: choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie (tak/nie), nadciśnienie w wywiadzie (tak/nie), stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn (tak/nie), liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania⁸⁷ (0-1 lub ≥ 2).</p> <p>W publikacji <i>Wilding 2015</i> łączne dane z 4 badań klinicznych analizowano w następujących podgrupach chorych: stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania (ogółem, $< 8,0\%$, $8,0 - < 9,0\%$ i $\geq 9,0\%$), czas trwania DM2 (< 5 lat, $5 - < 10$ lat i ≥ 10 lat).</p> <p>Opis metody randomizacji: we wszystkich badaniach włączonych do analizy chorych randomizowano w stosunku 1:1:1 do grup stosujących KAN w dawce 100 mg, KAN w dawce 300 mg lub PLC. Chorych stratyfikowano do grup z zastosowaniem permutowanych bloków w celu zapewnienia odpowiedniego podziału chorych pod względem danych demograficznych (np. czy chory miał dostosowywanie dawki/ stabilizację dawki, test tolerancji glukozy z zastosowaniem posiłku mieszanego, dawka pioglitazonu);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: po randomizacji wartości HbA_{1c} i FPG były zaślepienie dla ośrodków badawczych, chyba że spełniono kryteria dotyczące zastosowania glikemicznej terapii ratunkowej. W każdym badaniu chorzy, ośrodki badawcze, sponsor i miejscowy personel sponsor pozostali zaślepieni do 26 tyg. badania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: wszystkie analizy przedstawiono dla populacji mITT z poszczególnych badań, obejmującej wszystkich zrandomizowanych chorych którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku w ramach fazy podwójnie zaślepionej</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5 (brak danych na temat utraty chorych)</p> <p>Sponsor: Janssen Scientific Affairs, LLC;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 26 tygodni⁸⁸;</p> <p>Analiza statystyczna: testowanie statystyczne dla porównanie KAN vs PLC nie było zakładane dla oceny skuteczności w ramach analizy <i>post-hoc</i>. Ciągłe punkty końcowe oceniano za pomocą analizy kowariancji (model ANCOVA);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (w ramach analizy <i>post-hoc</i> nie raportowano p-wartości, ale w celach opisowych przedstawiono 95% CI).</p>

⁸⁶ Badania NCT01081834 (Stenlöv 2013), NCT01106677 (Lavalle-González 2013), NCT01106625 (Wilding 2013) i NCT01106690 (Forst 2014)

⁸⁷ Czynniki te definiowano jako palenie papierosów obecnie, czas trwania DM2 ≥ 10 lat, stężenie cholesterolu HDL < 39 mg/dl, mikro- i makroalbuminuria (tzn. wskaźnik albumin do kreatyniny ≥ 30 mg/g), skurczowe ciśnienie krwi w chwili kwalifikacji > 140 mm Hg

⁸⁸ W publikacji uwzględniono dane z włączonych badań jedynie dla etapów podwójnie zaślepionych, trwających 26 tygodni

Davies 2017a, Wilding 2015

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Włączono 4 randomizowane badania kliniczne dla KAN stosowanej w leczeniu chorych na DM2, fazy III, kontrolowane PLC. Kryteria włączenia chorych do tych badań były następujące:

- ⊗ badanie oceniające monoterapię: chorzy w wieku 18-80 r.ż., HbA_{1c} 7,0-10,0% i eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² (do analizy włączono dane dla 192 chorych w grupie PLC, 195 w grupie KAN 100 mg i 197 chorych w grupie KAN 300 mg);
- ⊗ badanie oceniające terapię skojarzoną z MET: chorzy w wieku 18-80 r.ż., HbA_{1c} 7,0-10,5% i eGFR ≥55 ml/min/1,73 m² (do analizy włączono dane dla 183 chorych w grupie PLC, 368 w grupie KAN 100 mg i 367 chorych w grupie KAN 300 mg);
- ⊗ badanie oceniające terapię skojarzoną z MET+SU: chorzy w wieku 18-80 r.ż., HbA_{1c} 7,0-10,5% i eGFR ≥55 ml/min/1,73 m² (do analizy włączono dane dla 156 chorych w grupie PLC, 157 w grupie KAN 100 mg i 156 chorych w grupie KAN 300 mg);
- ⊗ badanie oceniające terapię skojarzoną z MET+pioglitazon: chorzy w wieku 18-80 r.ż., HbA_{1c} 7,0-10,5% i eGFR ≥55 ml/min/1,73 m² (do analizy włączono dane dla 115 chorych w grupie PLC, 113 w grupie KAN 100 mg i 114 chorych w grupie KAN 300 mg);

Kryteria wykluczenia:

W analizowanych badaniach kluczowe kryteria wykluczenia obejmowały:

- ⊗ powtarzany FPG ≥15,0 mmol/l przed rozpoczęciem leczenia;
- ⊗ cukrzycowa kwasica ketonowa w wywiadzie lub cukrzyca typu 1;
- ⊗ zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa;
- ⊗ zabieg rewaskularyzacji lub incydent naczyniowo-mózgowy w ciągu 3 miesięcy od kwalifikacji; niekontrolowane nadciśnienie;
- ⊗ aminotransferaza alaninowa > 2 x GGN lub bilirubina całkowita > 1,5 x GGN w chwili kwalifikacji.

W publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015* z badania w którym KAN stosowano w monoterapii nie uwzględniono danych dla podgrupy chorych z HbA_{1c} >10 i ≤12,0% (z uwagi na brak grupy kontrolowanej PLC). Wykluczano także dane dla ramienia stosującego SITA w badaniu oceniającym stosowanie KAN w skojarzeniu MET, gdyż w badaniu nie zakładano porównawczej oceny względem KAN w 26. tygodniu

Dane demograficzne

Parametr		KAN (100 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej	KAN (300 mg) w monoterapii lub terapii skojarzonej	PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej
Liczba chorych (N)		833	834	646
Mężczyźni, n (%)	Ogółem	408 (49,0)	404 (48,4)	334 (51,7)
	HbA _{1c} <8,0%	194 (45,6)/N=425	197 (45,0)/N=438	180 (50,7)/N=355
	HbA _{1c} 8,0%-<9,0%	136 (50,0)/N=272	124 (47,5)/N=261	95 (53,1)/N=179
	HbA _{1c} ≥9,0%	78 (57,4)/N=136	83 (61,5)/N=135	59 (52,7)/N=112
	DM2 <5 lat	164 (48,1)/N=341	164 (48,0)/N=342	130 (51,4)/N=253
	DM2 5-<10 lat	132 (50,0)/N=264	124 (50,6)/N=245	102 (51,0)/N=200
	DM2 ≥10 lat	112 (49,1)/N=228	116 (47,0)/N=247	102 (52,8)/N=193
Wiek, średnia (SD) [lata]	Ogółem	55,9 (10,1)	55,7 (9,5)	56,3 (9,8)
	HbA _{1c} <8,0%	56,9 (10,0)/N=425	56,1 (9,8)/N=438	57,1 (9,8)/N=355

Davies 2017a, Wilding 2015					
		HbA _{1c} 8,0%–<9,0%	55,0 (10,0)/N=272	55,0 (9,0)/N=261	56,0 (9,7)/N=179
		HbA _{1c} ≥9,0%	54,9 (10,5)/N=136	55,8 (9,7)/N=135	54,5 (9,7)/N=112
		DM2 <5 lat	52,4 (10,0)/N=341	52,9 (9,5)/N=342	53,5 (10,5)/N=253
		DM2 5–<10 lat	56,3 (9,4)/N=264	55,6 (9,0)/N=245	56,9 (8,9)/N=200
		DM2 ≥10 lat	60,7 (8,9)/N=228	59,7 (8,6)/N=247	59,5 (8,7)/N=193
Rasa, n (%)	Biała	Ogółem	591 (70,9)	610 (73,1)	470 (72,8)
		HbA _{1c} <8,0%	304 (71,5)/N=425	328 (74,9)/N=438	260 (73,2)/N=355
		HbA _{1c} 8,0%–<9,0%	182 (66,9)/N=272	185 (70,9)/N=261	132 (73,7)/N=179
		HbA _{1c} ≥9,0%	105 (77,2)/N=136	97 (71,9)/N=135	78 (69,6)/N=112
		DM2 <5 lat	218 (63,9)/N=341	238 (69,6)/N=342	181 (71,5)/N=253
		DM2 5–<10 lat	202 (76,5)/N=264	175 (71,4)/N=245	142 (71,0)/N=200
		DM2 ≥10 lat	171 (75,0)/N=228	197 (79,8)/N=247	147 (76,2)/N=193
	Czarna lub Afroamerykanie	Ogółem	43 (5,2)	48 (5,8)	28 (4,3)
		HbA _{1c} <8,0%	23 (5,4)/N=425	24 (5,5)/N=438	18 (5,1)/N=355
		HbA _{1c} 8,0%–<9,0%	15 (5,5)/N=272	12 (4,6)/N=261	3 (1,7)/N=179
		HbA _{1c} ≥9,0%	5 (3,7)/N=136	12 (8,9)/N=135	7 (6,3)/N=112
		DM2 <5 lat	21 (6,2)/N=341	18 (5,3)/N=342	9 (3,6)/N=253
		DM2 5–<10 lat	11 (4,2)/N=264	14 (5,7)/N=245	9 (4,5)/N=200
		DM2 ≥10 lat	11 (4,8)/N=228	16 (6,5)/N=247	10 (5,2)/N=193
	Azjaci	Ogółem	103 (12,4)	100 (12,0)	100 (12,0)
		HbA _{1c} <8,0%	53 (12,5)/N=425	55 (12,6)/N=438	40 (11,3)/N=355
		HbA _{1c} 8,0%–<9,0%	37 (13,6)/N=272	31 (11,9)/N=261	27 (15,1)/N=179
		HbA _{1c} ≥9,0%	13 (9,6)/N=136	14 (10,4)/N=135	15 (13,4)/N=112
		DM2 <5 lat	53 (15,5)/N=341	58 (17,0)/N=342	40 (15,8)/N=253
		DM2 5–<10 lat	28 (10,6)/N=264	28 (11,4)/N=245	27 (13,5)/N=200

Davies 2017a, Wilding 2015					
		DM2 ≥10 lat	22 (9,6)/N=228	14 (5,7)/N=247	15 (7,8)/N=193
	Inna ⁸⁹	Ogółem	96 (11,5)	76 (9,1)	66 (10,2)
		HbA _{1c} <8,0%	45 (10,6)/N=425	31 (7,1)/N=438	37 (10,4)/N=355
		HbA _{1c} 8,0%-<9,0%	38 (14,0)/N=272	33 (12,6)/N=261	17 (9,5)/N=179
		HbA _{1c} ≥9,0%	13 (9,6)/N=136	12 (8,9)/N=135	12 (10,7)/N=112
		DM2 <5 lat	49 (14,4)/N=341	28 (8,2)/N=342	23 (9,1)/N=253
		DM2 5-<10 lat	23 (8,7)/N=264	28 (11,4)/N=245	22 (11,0)/N=200
		DM2 ≥10 lat	24 (10,5)/N=228	20 (8,1)/N=247	21 (10,9)/N=193
HbA _{1c} , średnia (SD) [%]	Ogółem		8,0 (0,9)	8,0 (1,0)	8,0 (0,9)
	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	7,9 (b/d)/N=59	7,9 (b/d)/N=56	8,0 (b/d)/N=40
		Nie	8,0 (b/d)/N=765	8,0 (b/d)/N=762	8,0 (b/d)/N=594
	Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	8,0 (b/d)/N=513	8,0 (b/d)/N=495	8,0 (b/d)/N=403
		Nie	8,1 (b/d)/N=311	8,0 (b/d)/N=323	8,1 (b/d)/N=231
	Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	8,0 (b/d)/N=336	8,0 (b/d)/N=334	8,0 (b/d)/N=263
		Nie	8,0 (b/d)/N=488	8,0 (b/d)/N=484	8,0 (b/d)/N=371
	Liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania	0-1	8,0 (b/d)/N=610	7,9 (b/d)/N=629	8,0 (b/d)/N=461
		≥2	8,1 (b/d)/N=214	8,2 (b/d)/N=189	8,1 (b/d)/N=173
	Stężenie HbA _{1c}	<8,0%	7,3 (0,4)/N=425	7,3 (0,4)/N=438	7,3 (0,4)/N=355
		8,0%-<9,0%	8,4 (0,3)/N=272	8,4 (0,3)/N=261	8,4 (0,3)/N=179
		≥9,0%	9,5 (0,4)/N=136	9,5 (0,5)/N=135	9,6 (0,5)/N=112
	Czas trwania cukrzycy	DM2 <5 lat	7,9 (0,9)/N=341	7,9 (1,0)/N=342	7,9 (1,0)/N=253
DM2 5-<10 lat		8,1 (0,9)/N=264	8,1 (0,9)/N=245	8,1 (1,0)/N=200	

⁸⁹ Rdzenni mieszkańcy Ameryki lub Alaski, wyspy Hawaje lub innych wysp Pacyfiku, chorzy o różnorodnym pochodzeniu, pochodzeniu nieznanym, innym lub nie zgłoszonym

Davies 2017a, Wilding 2015					
		DM2 ≥10 lat	8,1 (0,9)/N=228	8,2 (1,0)/N=247	8,1 (0,9)/N=193
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	Ogółem		89,8 (22,3)	88,5 (22,0)	89,3 (21,7)
	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	93,5 (b/d)/N=59	91,1 (b/d)/N=56	95,3 (b/d)/N=40
		Nie	89,4 (b/d)/N=767	88,3 (b/d)/N=764	88,8 (b/d)/N=595
	Nadciśnienie w wywiadzie	Tak	93,0 (b/d)/N=514	93,4 (b/d)/N=496	92,6 (b/d)/N=404
		Nie	83,3 (b/d)/N=312	84,4 (b/d)/N=324	81,0 (b/d)/N=231
	Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn	Tak	93,2 (b/d)/N=337	90,4 (b/d)/N=335	90,8 (b/d)/N=264
		Nie	87,4 (b/d)/N=489	87,3 (b/d)/N=485	88,1 (b/d)/N=371
	Liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania	0-1	88,8 (b/d)/N=612	87,5 (b/d)/N=631	87,8 (b/d)/N=462
		≥2	92,5 (b/d)/N=214	92,1 (b/d)/N=189	93,1 (b/d)/N=173
	Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Ogółem		128,0 (12,8)	128,8 (12,8)
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie		Tak	132,2 (b/d)/N=59	132,4 (b/d)/N=56	133,7 (b/d)/N=40
		Nie	127,6 (b/d)/N=767	128,5 (b/d)/N=765	128,1 (b/d)/N=595
Nadciśnienie w wywiadzie		Tak	130,50 (b/d)/N=514	131,3 (b/d)/N=497	131,6 (b/d)/N=404
		Nie	123,7 (b/d)/N=312	124,9 (b/d)/N=324	122,9 (b/d)/N=231
Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania statyn		Tak	128,8 (b/d)/N=337	129,9 (b/d)/N=335	128,3 (b/d)/N=264
		Nie	127,4 (b/d)/N=489	128,0 (b/d)/N=486	128,5 (b/d)/N=371
Liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania		0-1	126,0 (b/d)/N=612	126,9 (b/d)/N=632	126,2 (b/d)/N=462
		≥2	133,5 (b/d)/N=214	135,1 (b/d)/N=189	134,4 (b/d)/N=173
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73m ²]		Ogółem		88,3 (19,0)	88,8 (18,9)
	HbA _{1c} <8,0%		86,3 (18,3)/N=425	88,1 (18,1)/N=438	86,4 (19,2)/N=355
	HbA _{1c} 8,0%-<9,0%		90,0 (18,8)/N=272	89,1 (19,4)/N=261	87,7 (21,1)/N=179
	HbA _{1c} ≥9,0%		91,2 (20,9)/N=136	90,4 (20,4)/N=135	87,9 (20,0)/N=112
	DM2 <5 lat		91,5 (18,5)/N=341	89,5 (19,3)/N=342	87,4 (18,7)/N=253

Davies 2017a, Wilding 2015				
	DM2 5-<10 lat	87,3 (18,7)/N=264	90,7 (18,5)/N=245	87,1 (22,2)/N=200
	DM2 ≥10 lat	84,7 (19,3)/N=228	85,9 (18,3)/N=247	86,4 (18,8)/N=193
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia (SD) [lata]	Ogółem	7,2 (5,8)	7,4 (6,2)	7,5 (6,2)
	DM2 <5 lat	2,3 (1,4)/N=341	2,3 (1,4)/N=342	2,2 (1,4)/N=253
	DM2 5-<10 lat	6,9 (1,4)/N=264	6,9 (1,5)/N=245	6,8 (1,4)/N=200
	DM2 ≥10 lat	14,8 (5,0)/N=228	14,9 (5,6)/N=247	14,9 (5,5)/N=193
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	Ogółem	32,3 (6,4)	32,0 (6,5)	31,9 (6,4)
	HbA _{1c} <8,0%	32,6 (6,8)/N=425	32,2 (6,2)/N=438	32,1 (6,1)/N=355
	HbA _{1c} 8,0%–<9,0%	31,9 (5,8)/N=272	31,9 (7,1)/N=261	32,0 (7,3)/N=179
	HbA _{1c} ≥9,0%	32,1 (6,4)/N=136	31,4 (6,3)/N=135	31,2 (5,6)/N=112
	DM2 <5 lat	32,6 (7,0)/N=341	32,5 (6,3)/N=342	32,2 (6,9)/N=253
	DM2 5-<10 lat	32,5 (6,1)/N=264	31,8 (7,3)/N=245	32,2 (5,9)/N=200
	DM2 ≥10 lat	31,6 (5,9)/N=228	31,5 (5,8)/N=247	31,2 (6,1)/N=193
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: KAN w dawce 100 mg/raz na dobę i KAN w dawce 300 mg/raz na dobę</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC</p> <p>W publikacjach włączonych do badania <i>Davies 2017a</i> i <i>Wilding 2015</i> KAN <u>stosowano w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem.</u></p> <p>Leczenie wspomagające: glikemiczną terapię ratunkową z zastosowaniem leków przeciwhiperqlikemicznych, która była uzupełnieniem terapii podstawowej określonej w protokole, rozpoczęto stosując kryteria FPG określone w protokole: FPG >15,0 mmol/l po 1. dniu do 6. tyg. >13,3 mmol/l 6. tyg. do 12. tyg. i >11,1 mmol/l po 12. tyg. do 26 tyg.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w raporcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych; ⊗ częstość występowania HbA_{1c} <7,0% w 26. tyg.; ⊗ zmiana masy ciała względem wartości początkowych; ⊗ zmiana ciśnienia krwi względem wartości początkowych; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w raporcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak. 				

7.7.7. CVD-REAL

CVD-REAL (Kosiborod 2017, Cavender 2018)

METODYKA

Badanie prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, wielośrodkowe, międzynarodowe

Przydział chorych do grup: do analizy włączono chorych z cukrzycą typu 2, u których rozpoczęto leczenie inhibitorem SGLT2 lub GLD (począwszy od daty wydania pierwszej recepty lub wydania w aptece inhibitora SGLT2 (SGLT2i) lub nowego GLD w każdym z krajów). Nowych użytkowników zdefiniowano jako osoby, które otrzymały receptę (jako terapia początkowa lub dodatkowa) na dowolny inhibitor SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna lub empagliflozyna) lub GLD (dowolny inny lek doustny lub do wstrzykiwań), w tym kombinacje o ustalonej dawce, bez wystawionych recept na tę klasę leków w ciągu poprzedniego roku (w Niemczech bez wcześniejszej wzmianki w dokumentacji medycznej dotyczącej stosowania tej klasy leków w ciągu ostatnich 6 miesięcy);

Skala NOS:

Dobór próby: ***;

Porównywalność: **;

Punkt końcowy: ***;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie:

- ⊗ z grupy stosującej inhibitor SGLT2: 11 505 (6,9%) z 166 033 włączonych do grupy chorych;
- ⊗ z grupy GLD: 1 071 693 (87,4%) z 1 226 221 włączonych do grupy chorych.

Utrata chorych w poszczególnych krajach:

Stany Zjednoczone (US Truven MarketScan):

- ⊗ w grupie SGLT2i utracono 55 933 (31,1%) chorych spośród 179 581 włączonych chorych stosujących leki obniżające poziom glukozy z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia, następnie spośród 123 648 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 6 749 (5,5%) chorych z powodu braku dopasowania;
- ⊗ w grupie GLD utracono 4 780 351 (87,0%) chorych spośród 5 492 777 włączonych chorych stosujących leki obniżające poziom glukozy z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia, następnie spośród 712 426 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 595 527 (83,6%) chorych z powodu braku dopasowania;

Norwegia (Norway National Registers):

- ⊗ w grupie SGLT2i spośród 14 438 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 1 913 (13,2%) chorych z powodu braku dopasowania;
- ⊗ w grupie GLD spośród 96 947 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 84 422 (87,1%) chorych z powodu braku dopasowania;

Dania (Denmark National Registers):

- ⊗ w grupie SGLT2i spośród 9 522 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 288 (3,0%) chorych z powodu braku dopasowania;
- ⊗ w grupie GLD spośród 119 137 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 109 903 (92,2%) chorych z powodu braku dopasowania;

Szwecja (Sweden National Registers):

- ⊗ w grupie SGLT2i spośród 9 337 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 148 (1,6%) chorych z powodu braku dopasowania;
- ⊗ w grupie GLD spośród 200 284 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 191 095 (95,4%) chorych z powodu braku dopasowania;

Wielka Brytania (UK CPRD/THIN):

- ⊗ w grupie SGLT2i spośród 7 556 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 6 298 (83,4%) chorych z powodu braku dopasowania[^];
- ⊗ w grupie GLD spośród 73 436 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 65 007 (88,5%) chorych z powodu braku dopasowania[^];

Niemcy (Germany DPV):

- ⊗ w grupie SGLT2i spośród 1 532 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 87 (5,7%) chorych z powodu braku dopasowania;
- ⊗ w grupie GLD spośród 23 991 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 22 546 (94,0%) chorych z powodu braku dopasowania.

Klasyfikacja AOTMiT: IIIB;

Sponsor: AstraZeneca;

Liczba ośrodków: b/d dokładnych (USA, Niemcy, Szwecja, Norwegia, Dania, Wielka Brytania);

Okres obserwacji: początek badania* od dnia przepisania leku lub wydania w aptecę tj. od listopada 2012 r. (w Wielkiej Brytanii) do lipca 2013 r. (w Szwecji), koniec zbierania danych od września 2015 r. (USA) do listopada 2016 r. (w Szwecji);

Analiza statystyczna: wyjściową charakterystykę chorych z grup przeanalizowano za pomocą statystyki opisowej. Zmienne kategoryjne opisano za pomocą częstości i procentów, zmienne ciągłe za pomocą średniej (\pm SD). W przypadku zmiennych ciągłych tj. wiek, ogólna średnia ze wszystkich baz danych była sumarycznym oszacowaniem średnich dla danego kraju, ważonych według liczby chorych w każdej odpowiedniej bazie danych.

Zmienne, które mogły mieć wpływ na przydział leczenia lub wyniki, zostały uwzględnione w wyniku skłonności. Na podstawie ocen skłonności, chorzy otrzymujący SGLT2i zostali dopasowani w stosunku 1: 1 do chorych otrzymujących GLD. Do dopasowania użyto szerokości sumiarki najbliższego sąsiada wynoszącej 0,25** pomnożonej przez SD rozkładu oceny skłonności. Adekwatność dopasowania skłonności oceniano na podstawie standaryzowanych różnic charakterystyk chorych po dopasowaniu. Uznano, że znacząca nierównowaga występuje, jeśli standaryzowana różnica obecna między 2 grupami po dopasowaniu skłonności wynosiła >10%.

Analizy HHF (hospitalizacja z powodu niewydolności serca), zgonu oraz złożonego HHF lub zgonu przeprowadzono w grupach terapeutycznych. Uwzględniono tylko pierwszy epizod dla każdego wyniku, surowy współczynnik zapadalności (IR) w każdej z grup obliczono jako liczbę incydentów podzieloną przez całkowitą liczbę pacjento-lat w grupie ryzyka i wyrażono na 100 pacjento-lat z 95% przedziałem ufności (CI). Czasy do pierwszego zdarzenia w grupach SGLT2i i GLD porównano za pomocą modeli proporcjonalnego ryzyka Coxa i przedstawiono jako współczynniki ryzyka (HR) i 95% CI dla każdego wyniku oddzielnie w każdym kraju. Następnie HR (95% CI) dla każdego z punktów końcowych z każdego kraju zostały zebrane razem w celu uzyskania ogólnego ważonego podsumowania, w którym zastosowano model efektów losowych z odwrotną wagą wariancji dla każdego kraju. Utworzono wykresy typu forest plot wykazujące HR dla danego kraju (95% CI) wraz z łącznym ogólnym HR (95% CI).

W analizie pierwotnej przedstawiono analizę „podczas leczenia”, w którym chorzy byli obserwowani od początku leczenia indeksowanego i cenzurowani na końcu tego leczenia + okres karencji (czas ostatniej wystawionej recepty).

Analizy wrażliwości:

- ⊗ HR (95% CI) w każdym kraju i dla każdego wyniku zbadano po skorygowaniu przybliżonych szacunków dopasowanych skłonności dla wielu zmiennych towarzyszących, które mogły zmylić związek między leczeniem a wynikiem. Skorygowane HR (95% CI) z każdego kraju zostały zebrane i poddane metaanalizie przy użyciu tej samej metody, opisanej powyżej;
- ⊗ analizy każdego wyniku powtórzone przy użyciu analizy ITT, w której chorzy byli obserwowani po zaprzestaniu indeksowanego leczenia;
- ⊗ analizy dla HHF zostały powtórzone po stopniowym usunięciu określonych klas GLD z grupy porównawczej, aby sprawdzić, czy konkretna klasa GLD miała nieproporcjonalny wpływ na wyniki. Stopniową eliminację prowadzono w następującej kolejności:
 - ⊗ tiazolidynodiony, tiazolidynodiony + insulina;
 - ⊗ tiazolidynodiony + insulina + pochodne sulfonilomocznika;
- ⊗ analizy HHF powtórzone po wykluczeniu chorych leczonych początkowo agonistą receptora GLP-1 z obu grup;
- ⊗ podstawowe analizy powtórzone oddzielnie w Stanach Zjednoczonych i Europie;
- ⊗ związek między leczeniem SGLT2i i GLD został ponownie zbadany osobno dla chorych, którzy mieli wizyty w szpitalu zarówno stacjonarnym, jak i ambulatoryjnym z powodu niewydolności serca oraz tych, którzy mieli tylko wizyty szpitalne z powodu niewydolności serca w Szwecji***.

W przypadku głównego wyniku (HHF) uznano, że zmniejszenie ryzyka w grupie SGLT2i o 20% w porównaniu z grupą GLD ma znaczenie kliniczne. Dla 85% mocy do wykrycia zmniejszenia ryzyka o 20% przy dwustronnym

poziomie istotności alfa wynoszącym 0,05 i przydziale leczenia 1: 1 (SGLT2i vs. GLD), łącznie wymagano 730 zdarzeń we wszystkich dopasowanych grupach terapeutycznych we wszystkich bazach danych. Ponieważ było łącznie 961 zdarzeń HHF w dopasowanych kohortach, uzyskano wystarczającą moc, aby przeprowadzić analizę HHF.

Podęjście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy z cukrzycą typu 2 rozpoczynający leczenie inhibitorami SGLT2 (kanagliflozyną, dapagliflozyną lub empagliflozyną) lub innymi GLD (dowolnym innym lekiem doustnym lub do wstrzykiwań);
- ⊗ wiek ≥ 18 r. ż. w dniu indeksowania (zdefiniowanym jako data wydania recepty na nowy SGLT2i lub nowy GLD);
- ⊗ dane medyczne zgromadzone w bazie z okresu >1 rok przed datą indeksowania;
- ⊗ brak wystawionych recept na tę klasę leków w ciągu poprzedniego roku (w Niemczech bez wcześniejszej wzmianki w dokumentacji medycznej dotyczącej stosowania tej klasy leków w ciągu ostatnich 6 miesięcy);

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ cukrzyca typu 1;
- ⊗ cukrzyca ciążowa.

Dane demograficzne (publikacja Kosiborod 2017)

Parametr	Inhibitory SGLT2	GLD
Liczba chorych	154 528	154 528
Średnia wieku (SD) [lata]	56,9 (10,0)	57,0 (10,6)
Liczba mężczyzn, n (%)	86 108 (55,7)	85 756 (55,5)
Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa ^{^^} , n (%)	20 044 (13,0)	20 302 (13,1)
Ostry zawał mięśnia sercowego, n (%)	3 793 (2,5)	3 882 (2,5)
Niestabilna dławica piersiowa, n (%)	2 529 (1,6)	2 568 (1,7)
Niewydolność serca, n (%)	4 714 (3,1)	4 759 (3,1)
Migotanie przedsionków, n (%)	5 632 (3,6)	5 698 (3,7)
Udar mózgu, n (%)	6 337 (4,1)	6 394 (4,1)
Choroba tętnic obwodowych, n (%)	5 239 (3,4)	5 229 (3,4)
Choroba mikronaczyniowa, n (%)	42 217 (27,3)	42 215 (27,3)
Przewlekła choroba nerek, n (%)	3 920 (2,5)	4 171 (2,7)
Słabowość ^{^^^} , n (%)	11 982 (7,8)	12 731 (8,2)
Terapie hipoglikemizujące, n (%)	Metformina	121 500 (78,6)
	Sulfonilomocznik	59 406 (38,4)
	Inhibitor dipeptydylopeptydazy-4	51 400 (33,3)
	Tiazolidinedion	13 650 (8,8)
	GLP-1	31 355 (20,3)
	Insulina	45 573 (29,5)
Terapie sercowo-naczyniowe, n (%)	Terapia hipotensyjna [#]	123 696 (80,0)
	Diuretyki pęłkowe	14 280 (9,2)
	Tiazydy	42 446 (27,5)

	Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę	66 812 (43,2)	67 067 (43,4)		
	Blokery receptora angiotensyny	48 718 (31,5)	48 443 (31,3)		
	Terapia statynami	103 968 (67,3)	104 128 (67,4)		
Rok indeksowy, n (%)	2012	21 (0,01)	270 (0,2)		
	2013	21 286 (13,8)	25 713 (16,6)		
	2014	71 070 (46,0)	58 793 (38,0)		
	2015	58 951 (38,1)	66 496 (43,0)		
Dane demograficzne (publikacja Cavender 2017)					
Parametr		Choroba sercowo-naczyniowa ^{##}		Brak choroby sercowo-naczyniowej ^{##}	
		Inhibitor SGLT2	GLD	Inhibitor SGLT2	GLD
Liczba chorych		19 529	19 764	133 549	133 314
Średnia wieku (SD) [lata]		62,7 (9,7)	63,5 (10,4)	56,0 (9,8)	56,0 (10,5)
Liczba mężczyzn, n (%)		12 511 (64,1)	12 530 (63,4)	72 766 (54,5)	72 390 (54,3)
Czas trwania cukrzycy, średnia (SD) [lata]		8,7 (4,4)	9,1 (4,5)	7,6 (4,3)	7,7 (4,4)
Choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie ^{###} , n (%)	Ostry zawał mięśnia sercowego	3 651 (18,7)	3 733 (18,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niestabilna dławica piersiowa	2 477 (12,7)	2 513 (12,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niewydolność serca	4 635 (23,7)	4 677 (23,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Migotanie przedsionków	2 721 (13,9)	2 854 (14,4)	2 835 (2,1)	2 765 (2,1)
	Udar mózgu	5 878 (30,1)	5 924 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Choroba tętnic obwodowych	4 924 (25,2)	4 920 (24,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Choroba mikronaczyniowa, n (%)		8 671 (44,4)	8 566 (43,3)	32 825 (24,6)	32 901 (24,7)
Przewlekła choroba nerek, n (%)		978 (5,0)	909 (4,6)	2 746 (2,1)	2 976 (2,2)
Słabowitość, n (%)		5 130 (26,3)	5 413 (27,4)	7 015 (5,3)	7 102 (5,3)
Terapie hipoglikemizujące, n (%)	Metformina	14 690 (75,2)	15 740 (79,6)	105 778 (79,2)	106 647 (80,0)
	Sulfonilomocznik	7 414 (38,0)	7 830 (39,6)	51 843 (38,8)	51 819 (38,9)
	Inhibitor DPP-4	6 214 (31,8)	6 423 (32,5)	44 728 (33,5)	43 184 (32,4)

	Tiazolidinedion	1 305 (6,7)	1 295 (6,6)	12 336 (9,2)	11 670 (8,8)
	Agonista receptora GLP-1	4 259 (21,8)	3 867 (19,6)	26 864 (20,1)	23 000 (17,3)
	Insulina	7 695 (39,4)	7 645 (38,7)	37 163 (27,8)	36 748 (27,6)
Terapie sercowo-naczyniowe, n (%)	Terapia hipotensyjna [#]	17 955 (91,9)	18 288 (92,5)	104 806 (78,5)	104 332 (78,3)
	Diuretyki pęłkowe	5 099 (26,1)	5 268 (26,7)	9 105 (6,8)	8 966 (6,7)
	Tiazydy	4 656 (23,8)	4 714 (23,9)	37 385 (30,0)	37 383 (28,0)
	β-blokery	10 059 (51,5)	10 136 (51,3)	29 043 (21,7)	29 120 (21,8)
	Blokery kanału Ca ²⁺	6 396 (32,8)	6 635 (33,6)	29 525 (22,1)	29 445 (22,1)
	Antagoniści aldosteronu	1 642 (8,4)	1 796 (9,1)	2 759 (2,1)	2 638 (2,0)
	Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę	9 119 (46,7)	9 351 (47,3)	57 258 (42,9)	57 352 (43,0)
	Blokery receptora angiotensyny	7 462 (38,2)	7 667 (38,8)	40 978 (30,7)	40 547 (30,4)
	Terapia statynami	15 852 (81,2)	16 211 (82,0)	87 560 (65,6)	87 355 (65,5)
Rok indeksowy, n (%)	2012	1 (0,01)	43 (0,2)	19 (0,01)	153 (0,1)
	2013	2 760 (14,1)	3 006 (15,2)	18 369 (13,8)	22 554 (16,9)
	2014	8 106 (41,5)	7 084 (35,8)	62 605 (46,9)	51 476 (38,6)
	2015	7 982 (40,9)	9 045 (45,8)	50 478 (37,8)	56 900 (42,7)
	2016	680 (3,5)	586 (3,0)	2 078 (1,6)	2 231 (1,7)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna lub empagliflozyna), w tym kombinacje o ustalonej dawce, począwszy od daty pierwszej recepty lub wydania w aptece inhibitorów SGLT2 w każdym z krajów,</p> <p>Interwencja kontrolna: rozpoczęcie leczenia innymi GLD (dowolny inny lek doustny lub do wstrzykiwań), w tym kombinacje o ustalonej dawce, począwszy od daty pierwszej recepty lub wydania w aptece nowego GLD w każdym z krajów,</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w raporcie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ryzyko wystąpienia zgonu i niewydolności serca. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w raporcie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dane z Fig 1 z publikacji Cavender 2018 (pokazano je łącznie dla inhibitorów SGLT2 i GLD); 					

* analiza wrażliwości z wykorzystaniem danych ze Szwecji i Norwegii przedstawiona w Tabeli 3 w suplemencie.

*chorzy byli obserwowani od daty indeksowania do zakończenia leczenia indeksowego (do analizy w trakcie leczenia), migracji/opuszczenia gabinetu/bazy danych, ostatniego dnia zbierania danych, daty wyniku lub daty cenzury

**w Szwecji, Norwegii i Danii zautomatyzowana metoda optymalizacji wagi wykorzystująca funkcję Match (w pakiecie Matching) w R i suwmiarkę do dopasowania użyto 0,2

***nie można było rozdzielić chorych w Norwegii i Danii. W innych krajach analizowano tylko wizyty stacjonarne z HF

^dopasowanie między kohortami przeprowadzono wśród chorych THIN i chorych CPRD ze statystykami epizodów szpitalnych (HES) i powiązanyymi danymi o śmiertelności (nie pokrywające się z THIN)

^^zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny, rewaskularyzacja wieńcowa lub zarostowa choroba tętnic obwodowych

^^^w *United Kingdom Clinical Practice Research Datalink/The Health Improvement Network* słabowitość jest definiowana jako ≥ 1 hospitalizacja w ciągu 1 roku przed datą indeksowania lub w dniu indeksowania, w innych bazach danych definiowana jest jako ≥ 1 pobyt w szpitalu trwający ≥ 3 dni w ciągu 1 roku przed datą indeksowania

#obejmuje inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora angiotensyny, blokery kanału Ca^{2+} , β -blokery i tiazidy

##w momencie włączenia do badania

###zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny, rewaskularyzacja wieńcowa lub zarostowa choroba tętnic obwodowych

7.7.8. SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)

SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: chorzy którzy byli leczeni uprzednio sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i/ lub gliklazidem, u których wykazano niewystarczającą kontrolę glikemii;</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: brak wyszczególnienia badań obserwacyjnych, jednoramiennych w klasyfikacji AOTMiT;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 3 ośrodki w Hiszpanii;</p> <p>Okres obserwacji: 26 tyg.;</p> <p>Analiza statystyczna: zmienne ilościowe przedstawiono jako wartości średnie i odchylenia standardowe, a zmienne jakościowe jako proporcje. Zastosowano testy nieparametryczne (U Manna-Whitneya), aby porównać średnie wartości na początku badania i w 52. tygodniu, natomiast do porównania zależności zastosowano test Chi². Istotność statystyczną dla zmiany wyniku po 26 tyg. względem wartości początkowej przyjęto dla wartości p<0,05;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ cukrzyca typu 2 niekontrolowana z sitagliptyną w połączeniu z metforminą i/lub gliklazidem ; ⊕ umiarkowana (HbA_{1c} 7,5–8,4%) lub słaba (HbA_{1c} 8,5–9,5%) kontrola glikemii. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (KAN+MET i/lub +GLIK)	
Liczba chorych	50	
Wiek, średnia (SD) [lata]	64,7 (9,2)	
Mężczyźni, n (%)	25 (50,0)	
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia (SD) [lata]	6,9 (5,9)	
Wcześniejsze leczenie n (%)	Sitagliptyna+metformina	34 (68,0)
	Sitagliptyna+gliklazyd	11 (22,0)
	Sitagliptyna+metformina+gliklazyd	5 (10,0)
Kontrola glikemii, n (%)	Umiarkowana	36 (72,0)
	Słaba	14 (28,0)
Byli palacze, n (%)	17 (34,0)	
Mikronaczyniowe powikłanie cukrzycy, n (%)	7 (14,0)*	
Makronaczyniowe powikłania cukrzycy, n (%)	8 (16,0)**	
Nadciśnienie, n (%)	32 (64,0)***	
Dyslipidemia, n (%)	39 (78,0)^	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	85,9 (12,0)	

SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	31,83 (3,9)
Obwód w pasie, średnia (SD) [cm]	107,3 (16,0)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	128,8 (13,0)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	76,4 (9,5)
Tętno, średnia (SD) [uderzenia/min]	76,7 (7,5)
HbA _{1c} , średnia (SD) [%]	8,0 (0,6)
FPG, średnia (SD) [mg/dl]	169,7 (34,2)
Kreatynina w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]	0,84 (0,2)
GFR, CKD-EPI, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	84,6 (16,7)
Stosunek LDL/HDL, średnia (SD) [mg/dl]	2,24 (32,4)
Trójglicerydy, średnia (SD) [mg/dl]	176,1 (86,8)
Kwas moczowy, średnia (SD) [mg/dl]	5,3 (1,1)
Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu, średnia (SD) [mg/g]	34,1 (9,9)
INTERWENCJA	
Interwencja badana: KAN	
<p>Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną wszyscy chorzy otrzymywali przez co najmniej 3 miesiące leczenie sitagliptyną w dawce 100 mg/dobę, w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w dawce 1700 mg/dobę i/lub gliklazydem w dawce 60 mg/dobę. W trakcie leczenia nie zmieniono zaleceń dotyczących diety i aktywności fizycznej, nie wprowadzono też żadnych zmian w leczeniu hipotensyjnym ani hipolipemizującym. Odbyły się trzy konsultacje, początkowo po 3. mies., a następnie po 6. mies.</p> <p>Podczas pierwszej wizyty sitagliptynę i pochodne sulfonilomocznika (w stosownych przypadkach), zastąpiono kanagliflozyną w dawce 100 mg/dobę (N=17), którą następnie zwiększono do 300 mg/dobę (N=33), jeżeli po 12 tygodniach, zgodnie z kryterium badaczy, kontrola glikemii pozostała niewystarczająca (HbA_{1c} > 7 %).</p>	
Leczenie wspomagające: b/d	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:	
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ stężenie HbA_{1c}; ⊕ zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych; ⊕ masa ciała, BMI i obwód w pasie; ⊕ zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych; ⊕ zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych; ⊕ zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania nerek; ⊕ zmiana parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe; ⊕ zmiana indeksu stłuszczenia wątroby. ⊕ profil bezpieczeństwa 	
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:	
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ brak. 	

* retinopatia, nefropatia, neuropatia

**choroba wieńcowa, choroba naczyń mózgowych, choroba tętnic obwodowych

***chorzy przyjmujący leki na nadciśnienie

^chorzy przyjmujący leki na dyslipidemię

7.7.9. Program CANVAS

Program CANVAS (publikacja Neal 2017)
METODYKA
<p>W ramach programu przedstawiono zintegrowane dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych wieloośrodkowych, międzynarodowych badań klinicznych (CANVAS i CANVAS-R⁹⁰)</p> <p>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;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: uczestnicy oraz cały personel byli nieświadomi przydziału do poszczególnych opcji terapeutycznych do czasu zakończenia badania. PLC podawane w badaniu odpowiadało KAN;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak:</p> <p>Do badania CANVAS zrandomizowano łącznie 10 142 chorych. Z populacji tej utracono łącznie 408 (4,0%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, w badaniu przedstawiono wyniki dla populacji ITT tj. wszystkich chorych zrandomizowanych do badania (10 142 chorych);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Janssen Research and Development;</p> <p>Liczba ośrodków: 667 ośrodków badawczych w 30 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: średni okres obserwacji w programie CANVAS wynosił 188,2 tygodni;</p> <p>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;</p> <p>Analiza statystyczna:</p> <p>W badaniu zaplanowano hierarchiczne stosowanie hipotez. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego testowano hipotezę <i>non-inferiority</i> dla której przyjęto wartość graniczną 1,3 dla górnego przedziału ufności dla parametru HR. W przypadku potwierdzenia hipotezy <i>non-inferiority</i> testowano hipotezę <i>superiority</i>, która mogła być potwierdzona, jeśli górna granica przedziału ufności wynosiła mniej niż 1,0. W badaniu testowano hipotezę <i>superiority</i> 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</p>

⁹⁰Badanie 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 umożliwić testowanie ochrony układu sercowo-naczyniowego. Zamiast tego badanie CANVAS-Renal (CANVAS-R) zostało zaprojektowane jako druga, podwójnie zaślepiena, 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)

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 przeciwhiperqlikemicznej lub terapia przeciwhiperqlikemiczna w monoterapii bądź terapii skojarzonej z jakąkolwiek zatwierdzoną klasą leków: np. sulfonylomocznikiem, metforminą, agonistą aktywowanym proliferatorem peroksydomów gamma, inhibitorem alfa-glukozydazy, analogiem glukagonu-peptyd-1, inhibitorem dipeptydylopeptydazy-4, insulina;
- ⊗ podwyższone ryzyko chorobowy 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; przeszłorna 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 ≥ 80% przeznaczonej 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 histerektomii 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 sulfonylomocznik 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;

Program CANVAS (publikacja Neal 2017)

- ⊗ 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 ≥1,4 mg/dl (124 μmol/l) u mężczyzn lub ≥1,3 mg/dl (115 μmol/l) u kobiet; nie ma 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 dodatnie 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 jakikolwiek 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);
- ⊗ jakikolwiek 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 SGLT2, obecne lub wcześniejsze zastosowanie inhibitora SGLT2;
- ⊗ znane alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja kanagliflozyny lub jej substancji pomocniczych;
- ⊗ obecne stosowanie leku korykosteroidowego lub środka immunosupresyjnego lub w przyszłości wymagane leczenie korykosteroidem (przez okres dłuższy niż 2 tygodnie) lub lekiem immunosupresyjnym. Uwaga: mogą brać udział osobnicy stosujący wziewne, donosowe, dostawowe lub miejscowe korykosteroidy lub korykosteroidy w dawkach terapeutycznych;
- ⊗ otrzymanie aktywnego leku badawczego (w tym szczepionki) lub korzystanie z urzędzeń 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)	3 436 (79,0)

Program CANVAS (publikacja Neal 2017)			
	Azjatycka	777 (13,4)	507 (11,7)
	Czarna	176 (3,0)	160 (3,7)
	Inna	334 (5,8)	244 (5,6)
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)
Choroba mikronaczyniowa w wywiadzie, n (%)	Retinopatia	1 203 (20,8)	926 (21,3)
	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 ⁹¹)	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)
	Insulina	2 890 (49,9)	2 205 (50,7)
	Sulfonylomocznik	2 528 (43,6)	1 833 (42,2)

⁹¹ zakres ćwiartkowy

Program CANVAS (publikacja Neal 2017)			
Leki przeciwhiperglykemiczne, n (%)	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)
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:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji; ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane; ⊗ zdarzenia niepożądane. 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w raporcie:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 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)

^wskaznik 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

7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

7.8.1. Etap I

Tabela 168.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap I

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Adimadhyam 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano wpływ różnych inhibitorów SGLT2 i inhibitorów DPP4 na ryzyko amputacji. Nie wyodrębniono w badaniu wyników przedstawionych dla wnioskowanej interwencji tj. terapii KAN+MET lub KAN+MET+SU.	Adimadhyam S., Lee T.A., Calip G.S. i in., Risk of amputations associated with SGLT2 inhibitors compared to DPP-4 inhibitors: A propensity-matched cohort study, <i>Diabetes Obes. Metab.</i> 2018; 20(12):2792-2799
<i>Ahmed 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Ahmed H.M., Khraishah H., Cho L., Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials, <i>Eur. Heart J.</i> 2018; 39(25):2368-2375
<i>Ali 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano KAN względem liraglutylu (agonista receptora GLP-1). Z 15 chorych w grupie KAN większość (8 chorych) stosowała KAN z MET (dla terapii dwulekowej odnaleziono badanie porównujące KAN względem całkowicie refundowanego komparatora) a jedynie 5 chorych stosowało KAN w skojarzeniu z MET/SU. Dwóch chorych stosowało KAN w monoterapii. Wyniki w badaniu przedstawiono łącznie dla całej grupy chorych stosującej KAN.	Ali A.M., Martinez R., Al-Jobori H. i in., Combination Therapy With Canagliflozin Plus Liraglutide Exerts Additive Effect on Weight Loss, but Not on HbA(1c), in Patients With Type 2 Diabetes, <i>Diabetes Care.</i> 2020; 43(6):1234-1241
<i>Asleh 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Asleh R., Sheikh-Ahmad M., Briasoulis A., Kushwaha S.S., The influence of anti-hyperglycemic drug therapy on cardiovascular and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, <i>Heart Fail Rev.</i> 2018; 23(3):445-459
<i>Asrih 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Asrih M., Gariani K., Impact of SGLT Inhibitors on Multiple Organ Defects in Diabetes, <i>Curr Diabetes Rev.</i> 2020; 16(5):411-418

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Azharuddin 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki w przeglądzie przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	Azharuddin M., Adil M., Ghosh P., Sharma M., Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2018; 146:180-190
<i>Bailey 2014a</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań CANTATA-D i CANTATA-D2.	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., <i>Am J Manag Care.</i> 2014 Dec; 2013 Suppl: s296-305
<i>Bailey 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań CANTATA-D i CANTATA-D2.	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., <i>Clin Ther.</i> 2015 May 1; 37 (5): 1045-54
<i>Bailey 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Bailey C.J., Marx N., Cardiovascular protection in type 2 diabetes: Insights from recent outcome trials, <i>Diabetes Obes. Metab.</i> 2019; 21(1):3-14
<i>Baker 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	Baker W., Smyth L., Riche D., Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis., <i>Journal of the American Society of Hypertension</i> 8(4) (2014) 262–275
<i>Baruah 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano dane dla inhibitorów SGLT2 w tym KAN, stosowanych zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. W badaniu nie wyszczególniono osobno danych dla wnioskowanej interwencji.	Baruah M.P., Kalra S., Comparative Efficacy and Safety Among Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes - Results from a Retrospective Single-centre Study, <i>Eur Endocrinol.</i> 2019; 15(2):113-118
<i>Berhan 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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., <i>BMC Endocrine Disorders</i> 2013, 13: 58
<i>Bhosle 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, eksperymentalne. W badaniu terapię KAN dołączono do terapii trójlekowej już stosowanej przez	Bhosle D., Quazi Z., Chavan S., Shaikh H., Efficacy and Safety of Canagliflozin in Patients with Type II Diabetes

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		chorych. Nie wskazano w badaniu jednak jaką terapię dokładnie chorzy stosowali.	Mellitus Inadequately Controlled on Triple Drug Therapy, J Assoc Physicians India. 2019; 67(10):36-38
<i>Blonde 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań <i>CANTATA-SU</i> i <i>Bode 2013</i> .	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
<i>Blonde 2018</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie retrospektywne porównujące terapię skojarzoną KAN z biguanidem względem terapii skojarzonej dapagliflozyna z biguanidem (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z refundowanym komparatorem).	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
<i>Blonde 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano dane dla KAN stosowanej w terapii skojarzonej z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi. W badaniu nie wyszczególniono osobno danych dla wnioskowanej interwencji.	Blonde L., Patel C., Bookhart B. i in., A real-world analysis of glycemic control among patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin versus dapagliflozin, Curr Med Res Opin. 2018; 34(6):1143-1152
<i>Bode 2013</i>	Niewłaściwa interwencja	Łączne wyniki dla terapii skojarzonej (różne schematy) oraz monoterapii KAN w populacji starszych chorych na cukrzycę typu 2.	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.
<i>Bode 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Etap przedłużony badania <i>Bode 2013</i> .	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
<i>Bowes 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Bowes C.D., Lien L.F., Butler J., Treatment of Diabetes in Patients with Heart Failure, Curr Cardiol Rep. 2018; 20(10):97
<i>Bundhun 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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
<i>Bundhun 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Bundhun P.K., Huang F., Adverse Drug Events Associated with sitagliptin Versus canagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Comparison Through a Meta-Analysis, Diabetes Ther. 2018; 9(5):1883-1895
<i>Buyzman 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. Chorzy w badaniu mogli stosować KAN w skojarzeniu z różnymi terapiami.	Buyzman 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
<i>CADTH 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Amanda S., Butcher R., Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet], Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jun 14. CADTH Rapid Response Reports
<i>Cai 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z 4 badań klinicznych dotycząca oceny jakości życia.	Cai J., Delahanty L.M., Akapame S. i in., Impact of Canagliflozin Treatment on Health-Related Quality of Life among People with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes from Randomized Controlled Trials, Patient. 2018; 11(3):341-352
<i>Cannon 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>CREDESCENCE</i> do którego włączono chorych na DM2 u których występowała przewlekła choroba nerek.	Cannon C.P., Perkovic V., Agarwal R. i in., Evaluating the Effects of Canagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease According to Baseline HbA1c, Including Those With HbA1c <7%: Results From the CREDESCENCE Trial, Circulation. 2020;141(5):407-410
<i>CANTATA-D (Lavalle-González 2013)</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+SITA/PLC (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).	Lavalle-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
<i>CANTATA-MP (Forst 2014)</i>	Niewłaściwa interwencja	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET+pioglitazon względem terapii MET+pioglitazon+PLC.	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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
CANTATA-SU (Traina 2015)	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowe wyniki do badania CANTATA-SU 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.	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
CANVAS (Neal 2013)	Niewłaściwa metodyka	Charakterystyka programu badawczego CANVAS, brak opublikowanych wyników.	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
CANVAS (Rådholm 2018)	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania CANVAS w której prezentowano wyniki w podgrupach chorych wyodrębnionych z zależności od występowania niewydolności serca w wywiadzie. Zgodnie z kryteriami analizy <i>post-hoc</i> włączano do raportu tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki dla kluczowych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa do badań włączonych do analizy. Populacja włączona do programu CANVAS jest węższa niż populacja docelowa i badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. Do analizy włączono jedynie główną publikację do programu badawczego CANVAS (publikacja Neal 2017) wraz z suplementem jako uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa terapii KAN.	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
CANVAS (Mahaffey 2018)	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania CANVAS w której prezentowano wyniki w podgrupach chorych wyodrębnionych z zależności od profilaktyki pierwotnej lub wtórnej. Zgodnie z kryteriami analizy <i>post-hoc</i> włączano do raportu tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki dla kluczowych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa do badań włączonych do analizy. Populacja włączona do programu CANVAS jest węższa niż populacja docelowa i badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. Do analizy włączono jedynie główną publikację do programu badawczego CANVAS (publikacja Neal 2017) wraz z suplementem jako uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa terapii KAN.	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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>CANVAS (Neal 2017a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja opisująca założenia <i>a priori</i> do programu badawczego CANVAS.	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., <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017 Jul; 19 (7): 926-935
<i>CANVAS-R (Neal 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Charakterystyka programu badawczego CANVAS-R, brak opublikowanych wyników.	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., <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017 Mar; 19 (3): 387-393
<i>Carbone 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Carbone S., Dixon D.L., The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus, <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2019;18(1):64
<i>Carbone 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową.	Carbone S., Billingsley H.E., Canada J.M. i in., The effects of canagliflozin compared to sitagliptin on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus and heart failure with reduced ejection fraction: The CANA-HF study, <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2020; 16:e3335
<i>Chang 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych stosujących KAN (analizowano dane łącznie dla inhibitorów SGLT2)	Chang H.Y., Singh S., Mansour O. i in., Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes, <i>JAMA Intern Med.</i> 2018; 178(9):1190-1198
<i>Cherney 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Cherney D.Z., Odutayo A., Aronson R. i in., Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition and Cardiorenal Protection: JACC Review Topic of the Week, <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2019; 74(20):2511-2524
<i>Chilton 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Chilton R.J., Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes, <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2020; 22(1):16-29
<i>Clements 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy., Current Medical Research & Opinion 2015, 1–9
<i>Coleman 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Coleman C.I., Pandya S., Wang L. i in., Treatment patterns, glycemic control and bodyweight with canagliflozin 300 mg versus GLP1RAs in Type II diabetes patients, J Comp Eff Res. 2019; 8(11):889-905
<i>Consoli 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Consoli A., Formoso G., Baldassarre M.P.A., Febo F., A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment, Expert Opin Drug Saf. 2018; 17(3):293-302
<i>Cruz 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach przeglądu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Cruz J.E., Ahuja T., Bridgeman M.B., Renal and Cardiac Implications of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: The State of the Science, Ann Pharmacother. 2018; 52(12):1238-1249
<i>Cusi 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET (głównie) lub KAN+MET+ inhibitor DPP-4 względem terapii MET (lub MET+inhibitor DPP-4)+PLC . Dla terapii dwulekowej KAN+MET odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem. Wyniki dla całej grupy stosującej KAN przedstawiono łącznie.	Cusi K., Bril F., Barb D. i in., Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes, Diabetes Obes Metab. 2019; 21(4):812-821
<i>Custodio 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Custodio J.S. Jr, Duraes A.R., Abreu M. i in., SGLT2 inhibition and heart failure-current concepts, Heart Fail Rev. 2018; 23(3):409-418
<i>CVD-REAL (Nordic Birkeland 2017)</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza wyników z programu badawczego CVD-REAL wyłącznie dla podgrupy chorych z krajów nordyckich.	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
<i>Dandona 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Davidson 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Davidson J., Sloan L., Fixed-Dose Combination of Canagliflozin and Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes: An Overview., <i>Adv Ther</i> (2017) 34: 41–59
<i>Davies 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> w ramach której analizowano dane z 2 badań klinicznych w podgrupie chorych z zespołem metabolicznym.	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., <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2017 Jan 27; 10: 47-55
<i>Davis 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania <i>CANTATA-SU</i> .	Davis S.N., Canagliflozin versus glimepiride treatment in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU trial), <i>Expert Rev. Clin. Pharmacol.</i> (2014) 7 (1), 21–23
<i>Dawwas 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Dawwas G.K., Smith S.M., Park H., Cardiovascular outcomes of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes, <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019; 21(1):28-36
<i>de Vos 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	de Vos L.C., Hettige T.S., Cooper M.E., New Glucose-Lowering Agents for Diabetic Kidney Disease, <i>Adv Chronic Kidney Dis.</i> 2018; 25(2):149-157
<i>d'Emden 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	d'Emden M., Amerena J., Deed G. i in., SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: Transforming clinical care in Type 2 diabetes mellitus, <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2018; 136:23-31
<i>Dicembrini 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	Dicembrini I., Tomberli B., Nreu B. i in., Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2019; 153:138-144
<i>Donnan 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Donnan K., Segar L., SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes, <i>Eur J Pharmacol.</i> 2019; 846:23-29
<i>Erythropoulou-Kaltsidou 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Erythropoulou-Kaltsidou A., Polychronopoulos G., Tziomalos K., Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors and Fracture Risk, <i>Diabetes Ther.</i> 2020; 11(1):7-14

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Fan 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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
<i>Figtree 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	List	Figtree G.A., Rådholm K., Barrett T.D. i in., Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus, Circulation. 2019; 139(22):2591-2593
<i>Figueiredo 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Figueiredo I.R., Rose S.C.P., Freire N.B. i in., Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients: a systematic review, Rev Assoc Med Bras (1992). 2019; 65(2):246-252
<i>Filippas-Ntekouan 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Filippas-Ntekouan S., Filippatos T.D., Elisaf M.S., SGLT2 inhibitors: are they safe?, Postgrad Med. 2018; 130(1):72-82
<i>Filippatos 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Filippatos T.D., Lontos A., Papakitsou I., Elisaf M.S., SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses, Postgrad Med. 2019; 131(2):82-88
<i>Fleming 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	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
<i>Fralick 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. Chorzy mogli stosować w badaniu KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	Fralick M., Kim S.C., Schneeweiss S. i in., Fracture Risk After Initiation of Use of Canagliflozin: A Cohort Study, Ann Intern Med. 2019; 170(3):155-163
<i>Fulcher 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza <i>post-hoc</i> do programu CANVAS w podgrupie chorych u których stosowano inhibitory DPP-4 lub agonistę receptora GLP-1.	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
<i>Garofalo 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Garofalo C., Borrelli S., Liberti M.E. i in., SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects, Medicina (Kaunas). 2019; 55(6):268

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Garvey 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>CANTATA-SU</i> , w której oceniano wpływ leków na adipokiny, biomarkery stanu zapalnego i chemokiny. Zgodnie z kryteriami analizy <i>post-hoc</i> włączano do raportu tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki dla kluczowych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa do badań włączonych do analizy	Garvey W., Van Gaal L., Leiter L.A. i in., Effects of Canagliflozin Versus Glimepiride on Adipokines and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes. <i>Metabolism</i> . 2018
<i>Gilbert 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Gilbert R.E., Thorpe K.E., Acute kidney injury with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials, <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2019; 21(8):1996-2000
<i>Giugliano 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Giugliano D., Meier J.J., Esposito K., Heart failure and type 2 diabetes: From cardiovascular outcome trials, with hope, <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2019; 21(5):1081-1087
<i>Guo 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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
<i>Guo 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Guo M., Ding J., Li J. i in., SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis, <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018; 20(8):1977-1982
<i>Guthrie 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Raport do programu badawczego <i>CANVAS</i> w którym analizowano ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zdarzeń nerkowych.	Guthrie R., Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes, <i>Postgrad Med</i> . 2018; 130(2):149-153
<i>Handelsman 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przeгляд niesystematyczny	Handelsman Y., Rationale for the Early Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes, <i>Adv Ther</i> . 2019; 36(10):2567-2586
<i>Heerspink 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>CANTATA-SU</i> , w której oceniano wpływ leków na punkty końcowe dotyczące oceny funkcjonowania nerek. Zgodnie z kryteriami analizy <i>post-hoc</i> włączano do raportu tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki dla kluczowych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa do badań włączonych do analizy	Heerspink H.J., Desai M., Jardine M. i in., Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects., <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2017 Jan; 28 (1): 368-375

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Heerspink 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji dane analizowano łącznie dla inhibitorów SGLT2	Heerspink H.J.L., Karasik A., Thuresson M. i in., Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study, <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2020; 8(1):27-35
<i>Heyward 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Heyward J., Mansour O., Olson L. i in., Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis, <i>PLoS One.</i> 2020; 15(6):e0234065
<i>Jakher 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Jakher H., Chang T.I., Tan M., Mahaffey K.W. i in., Canagliflozin review - safety and efficacy profile in patients with T2DM, <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2019; 12:209-215
<i>Ji 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w populacji azjatyckiej.	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., <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Jan; 17 (1): 23-31
<i>John 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań dot. KAN w odniesieniu do chorych żyjących w ciepłym klimacie.	John M., Cerdas S., Violante R. i in., Efficacy and safety of Canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus living in hot climates., <i>Int J Clin Pract.</i> 2016 Sep; 70 (9): 775-85
<i>Kamijo 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne. Chorzy w badaniu stosowali KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Do badania rekrutowano chorych z Japonii	Kamijo Y., Ishii H., Yamamoto T. i in., Potential Impact on Lipoprotein Subfractions in Type 2 Diabetes, <i>Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.</i> 2019; 12:1179551419866811
<i>Kanters 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Kanters S., Wilkinson L., Vrazic H. i in., Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: a systematic literature review and network meta-analysis, <i>BMJ Open.</i> 2019; 9(7):e023458
<i>Katsiki 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz	Katsiki N., Dimitriadis G., Hahalis G. i in., Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) use and risk of amputation: an expert panel overview of the evidence, <i>Metabolism.</i> 2019; 96:92-100

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Kaur 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2.	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
<i>Kim 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kim G.S., Park J.H., Won J.C., The Role of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes, Endocrinol Metab (Seoul). 2019; 34(2):106-116
<i>Kluger 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Kluger A.Y., Tecson K.M., Barbin C.M. i in., Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPAREG OUTCOME Trials: A Systematic Review, Rev Cardiovasc Med. 2018; 19(2):41-49
<i>Kluger 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Kluger A.Y., Tecson K.M., Lee A.Y. i in., Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes, Cardiovasc Diabetol. 2019; 18(1):99
<i>Kosiborod 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji dane analizowano łącznie dla inhibitorów SGLT2	Kosiborod M., Lam C.S.P., Kohsaka S. i in., CVD-REAL Investigators and Study Group, Cardiovascular Events Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study, J Am Coll Cardiol. 2018; 71(23):2628-2639
<i>Kosiborod 2018a</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji dane analizowano łącznie dla inhibitorów SGLT2	Kosiborod M., Birkeland K.I., Cavender M.A. i in., Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study, Diabetes Obes Metab. 2018; 20(8):1983-1987
<i>Lamos 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	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
<i>Li 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	Li D., Wang T., Shen Su i in., Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			glucose cotransporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials, 2017, 1-29
<i>Li 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2.	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
<i>Li 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Li D., Yang J.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 Metab. 2018; 44(5):410-414
<i>Li 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Li B., Wang Y., Ye Z. i in., Effects of Canagliflozin on Fatty Liver Indexes in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, J Pharm Pharm Sci. 2018; 21(1):222-235
<i>Li 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do programu badawczego CANVAS w której oceniano wpływ KAN i PLC na dnę moczanową.	Li J., Badve S.V., Zhou Z. i in., The effects of canagliflozin on gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the CANVAS Program, The Lancet Rheumatology 2019; 1(4):e220-e228
<i>Li 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa analiza do programu badawczego CANVAS w której oceniano mediatory wpływu KAN na niewydolność serca	Li J., Woodward M., Perkovic V. i in., Mediators of the Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes, JACC Heart Fail. 2020; 8(1):57-66
<i>Lingvay 2019</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę terapii KAN+MET vs semaglutyd+MET. Dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem. Semaglutyd nie jest obecnie refundowany w Polsce w ramach terapii dwulekowej w rozpatrywanej populacji docelowej.	Lingvay I., Catarig A.M., Frias J.P. i in., Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial, Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7(11):834-844
<i>Lorenzi 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	Lorenzi M., Ploug U., Langer J. i in., Liraglutide Versus SGLT2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis., Diabetes Ther (2017) 8: 85–99
<i>Loutradis 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Loutradis C., Papadopoulou E., Theodorakopoulou M. i in., The effect of SGLT2 inhibitors on blood pressure: a pleiotropic

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			action favoring cardio- and nephroprotection, <i>Future Med Chem.</i> 2019; 11(11):1285-1303
<i>Loutradis 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Loutradis C., Papadopoulou E., Angeloudi E. i in., The beneficial actions of SGLT2 inhibitors beyond management of hyperglycemia, <i>Curr Med Chem.</i> 2019
<i>Madan Paramasivan 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Madan Paramasivan A., Purushothaman A., Desouza C., Implications of the CANVAS Study in Reducing Cardiovascular Outcomes, <i>Curr Diab Rep.</i> 2018;18(12):142
<i>Mahaffey 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa analiza do badania <i>CREDENCE</i> w którym uczestniczyli chorzy na DM2 z przewlekłą chorobą nerek.	Mahaffey K.W., Jardine M.J., Bompoin S. i in., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups, <i>Circulation.</i> 2019; 140(9):739-750
<i>Martinez 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano KAN względem liraglutylu (agonista receptora GLP-1). Z 12 chorych w grupie KAN część (3 chorych) stosowała KAN z MET (dla terapii dwulekowej odnaleziono badanie porównujące KAN względem całkowicie refundowanego komparatora) a 7 (prawdopodobnie) chorych stosowało KAN w skojarzeniu z MET/SU. Pozostali chorzy stosowali KAN w połączeniu z dietą. Wyniki w badaniu przedstawiono łącznie dla całej grupy chorych stosującej KAN.	Martinez R., Al-Jobori H., Ali A.M. i in., Endogenous Glucose Production and Hormonal Changes in Response to Canagliflozin and Liraglutide Combination Therapy, <i>Diabetes.</i> 2018; 67(6):1182-1189
<i>Matsuba 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne w którym oceniano wpływ KAN na kaloryczność i wartości odżywcze spożywanych pokarmów. W badaniu chorzy mogli stosować KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Nie wyodrębniono wyników dla wnioskowanej interwencji.	Matsuba I., Kanamori A., Takihata M. i in., Canagliflozin Increases Calorie Intake in Type 2 Diabetes Without Changing the Energy Ratio of the Three Macronutrients: CANA-K Study, <i>Diabetes Technol Ther.</i> 2020; 22(3):228-234
<i>Matsutani 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne w którym oceniano wpływ KAN na funkcję rozkurczową lewej komory. W badaniu chorzy mogli stosować KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	Matsutani D., Sakamoto M., Kayama Y. i in., Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes, <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2018; 17(1):73
<i>Matthews 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa analiza do programu badawczego CANVAS mająca na celu ocenę wpływu KAN na ryzyko amputacji.	Matthews D.R., Li Q., Perkovic V. i in., Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program, <i>Diabetologia.</i> 2019; 62(6):926-938

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Mazidi 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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
<i>McCrimmon 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę terapii KAN+MET vs semaglutyd+MET. Dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem. Semaglutyd nie jest obecnie refundowany w Polsce w ramach terapii dwulekowej w rozpatrywanej populacji docelowej.	McCrimmon R.J., Catarig A.M., Frias J.P. i in. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial, Diabetologia. 2020; (3):473-485
<i>Meng 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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
<i>Menne 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Menne J., Dumann E., Haller H., Schmidt B.M.W., Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis, PLoS Med. 2019; 16(12):e1002983
<i>Merton 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z 4 badań dot. KAN.	Merton K., Davies M.J., Vijapurkar U. i in., Achieving the composite endpoint of HbA1c, body weight, and systolic blood pressure reduction with canagliflozin in patients with type 2 diabetes, Curr Med Res Opin. 2018; 34(2):313-318
<i>Messana 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	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
<i>Minze 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Minze M.G., Will K.J., Terrell B.T. i in., Benefits of SGLT2 Inhibitors Beyond Glycemic Control - A Focus on Metabolic, Cardiovascular and Renal Outcomes, Curr Diabetes Rev. 2018; 14(6):509-517

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Mirabelli 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu większość danych przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT2. KAN i pozostałe inhibitory SGLT2 mogły być stosowane w badaniu w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Wyniki podano łącznie	Mirabelli M., Chiefari E., Caroleo P. i in., Long-Term Effectiveness and Safety of SGLT2 Inhibitors in an Italian Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, J Diabetes Res. 2019; 2019:3971060
<i>Monami 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	Monami M., Nreu B., Zannoni S., Effects of SGLT2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials., Diabetes research and clinical practice 130 (2017) 53 – 60
<i>Monami 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2.	Monami M., Dicembrini I., Mannucci E., Effects of SGLT2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials., Acta Diabetol (2017) 54: 19–36
<i>Musso 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2.	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
<i>Neuen 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Neuen B.L., Young T., Heerspink H.J.L. i in., SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis, Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7(11):845-854
<i>Nicolle 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do wykluczonego badania <i>Rosenstock 2012</i>	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
<i>Nyirjesy 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do wykluczonego badania <i>Rosenstock 2012</i>	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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Ofstad 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Ofstad A.P., Atar D., Gullestad L. i in., The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus-a review of pathophysiology and interventions, Heart Fail Rev. 2018; 23(3):303-323
<i>Osonoi 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy rasy azjatyckiej uczestniczyli w badaniu (Japończycy)	Osonoi T., Tamasawa A., Osonoi Y. i in., Canagliflozin Increases Postprandial Total Glucagon-Like Peptide 1 Levels in the Absence of α -Glucosidase Inhibitor Therapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Single-Arm, Non-randomized, Open-Label Study, Diabetes Ther. 2019; 10(6):2045-2059
<i>Pasternak 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT2.	Pasternak B., Ueda P., Eliasson B. i in., Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register-based cohort study, BMJ. 2019; 366:14772
<i>Pasternak 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT2.	Pasternak B., Wintzell V., Melbye M. i in., Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study, BMJ. 2020; 369:m1186
<i>Patel 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Patel D.K., Strong J., The Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit, Diabetes Ther. 2019; 10(5):1771-1792
<i>Patorno 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. Chorzy mogli stosować w badaniu KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	Patorno E., Goldfine A.B., Schneeweiss S. i in., Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population-based cohort study, BMJ. 2018; 360:k119
<i>Pelletier 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Pelletier R., Ng K., Alkabbani W. i in., The association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cancer: An overview of quantitative systematic reviews, Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6(9):691-704
<i>Perkovic 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa analiza do badania CANVAS w której oceniano wpływ badanych leków na parametry oceny nerek. Zgodnie z kryteriami analizy <i>post-hoc</i> włączano do raportu tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki dla kluczowych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa do badań włączonych do analizy. Populacja włączona do	Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W. i in., Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials, Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6(9):691-704

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		programu CANVAS jest węższa niż populacja docelowa i badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. Do analizy włączono jedynie główną publikację do programu badawczego CANVAS (publikacja Neal 2017) wraz z suplementem jako uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa terapii KAN.	
<i>Perna 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT2.	Perna S., Mainardi M., Astrone P. i in., 12-month effects of incretins versus SGLT2-Inhibitors on cognitive performance and metabolic profile. A randomized clinical trial in the elderly with Type-2 diabetes mellitus, Clin Pharmacol. 2018; 10:141-151
<i>Polidori 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań dot. KAN.	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
<i>Polidori 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym na podstawie opublikowanych badań analizowano stężenia HbA _{1c} i przewidywano skuteczność terapii.	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 HbA _{1c} on efficacy., Diabetes Obes Metab. 2016 Apr; 18 (4): 348-54
<i>Qaseem 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2.	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
<i>Qiu 2014</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+PLC (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).	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
<i>Qiu 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	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
<i>Rhee 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Rhee J.J., Jardine M.J., Chertow G.M., Mahaffey K.W., Dedicated kidney disease-focused outcome trials with

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY, Diabetes Obes Metab. 2020; 22 Suppl 1:46-54
<i>Riar 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Riar S.S., Fitchett D., FitzGerald J., Dehghani P., Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: An Evidence-Based Review of Provincial Formulary Coverage, Can J Cardiol. 2018; 34(10):1362-1364
<i>Rodbard 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET+SITA względem terapii MET+SITA+PLC.	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
<i>Roder 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Roder M.E., Major adverse cardiovascular event reduction with GLP-1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potential, Therapeutic Advances in Chronic Disease 2018; 9(1):33-50
<i>Rosenstock 2012</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+SITA/PLC (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).	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
<i>Rosenstock 2016</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).	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
<i>Ryan 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. Chorzy mogli stosować w badaniu KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	Ryan P.B., Buse J.B., Schuemie M.J. i in., Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D), Diabetes Obes Metab. 2018; 20(11):2585-2597

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Santos 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2.	Santos L., de Lima F., de Sousa-Rodrigues F. i in., Use of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus., Rev Assoc Med Bras 2017; 63 (7): 636-641
<i>Saulsberry 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla KAN stosowanej w odpowiednim schemacie terapeutycznym.	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
<i>Scheen 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Scheen A.J., Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT2 Inhibitors, Circ Res. 2018; 122(10):1439-1459
<i>Scheen 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Scheen A.J., Cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes: Comparison between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, Diabetes Res Clin Pract. 2018; 143:88-100
<i>Scherthaner 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (ang. <i>pooled analysis</i>) z badań CANTATA-SU i CANTATA-D2.	Scherthaner 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
<i>Seferović 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Seferović P.M., Jhund P.S., Physiological monitoring of the complex multimorbid heart failure patient - diabetes and monitoring glucose control, Eur Heart J Suppl. 2019; 21(Suppl M):M20-M24
<i>Seidu 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 u chorych z/bez schorzeń nerek.	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
<i>Sha 2014</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+PLC (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).	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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Shah 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Shah S.R., Najim N.I., Abbasi Z. i in., Canagliflozin and Cardiovascular disease- results of the CANVAS trial, J Community Hosp Intern Med Perspect. 2018; 8(5):267-268
<i>Shao 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. Chorzy mogli stosować w badaniu KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	Shao Y.L., Yee K.H., Koh S.K. i in., Short-term outcomes of patients with Type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin compared with sitagliptin in a real-world setting, Singapore Med J. 2018; 59(5):251-256
<i>Shin 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Shin J.I., Second-line Glucose-Lowering Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus, Curr Diab Rep. 2019; 19(8):54
<i>Shyangdan 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Do metaanalizy włączono badania, w których jest interwencją stanowiła przede wszystkim monoterapia KAN.	Shyangdan D., Uthman O., Waugh N., SGLT2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis., BMJ Open 2016; 6: 1-21
<i>Simes 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Simes B.C., MacGregor G.G., Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide, Diabetes Metab Syndr Obes. 2019; 12:2125-2136
<i>Singh 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Singh M., Kumar A., Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview, Curr Drug Saf. 2018; 13(2):84-91
<i>Singh 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Singh A.K., Singh R., SAVOR-TIMI to DECLARE-TIMI: A Review on Cardiovascular Outcome Trials of Incretin-modulators and Gliflozins, Indian J Endocrinol Metab. 2019; 23(2):175-183
<i>Singhal 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. Chorzy mogli stosować w badaniu KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	Singhal M., Tan H., Coleman C.I. i in., Effectiveness, treatment durability, and treatment costs of canagliflozin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes in the USA, BMJ Open Diabetes Res Care. 2019; 7(1):e000704
<i>Sinha 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Sinha B., Ghosal S., Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2i) Reduce Hospitalization for Heart Failure Only and Have No Effect on Atherosclerotic Cardiovascular Events: A Meta-Analysis, Diabetes Ther. 2019; 10(3):891-899

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Skelley 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Skelley J.W., Carter B.S., Roberts M.Z., Clinical potential of canagliflozin in cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes, <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2018; 14:419-428
<i>Stein 2014</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+PLC (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).	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., <i>Metabolism.</i> 2014 Oct; 63 (10): 1296-303
<i>Storgaard 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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, <i>PLoS ONE</i> 11 (11): 1-23
<i>Täger 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Täger T., Atar D., Agewall S. i in., Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials, <i>Heart Fail Rev.</i> 2020
<i>Tanaka 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>CANDLE</i> prowadzonego w ośrodkach w Japonii. Do badania włączono chorych na DM2 z przewlekłą niewydolnością serca klasy I-III według NYHA.	Tanaka A., Hisauchi I., Taguchi I. i in., Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized trial (<i>CANDLE</i>), <i>ESC Heart Fail.</i> 2020
<i>Tang 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2.	1. 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., <i>J Cardiol</i> 2016; 118: 1774-1780
<i>Tang 2016a</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Tang 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	Tang H., Dai Q., Weilong Shi., SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, Diabetologia 2017
<i>Tang 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2.	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
<i>Tanton 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. Chorzy mogli stosować w badaniu KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	Tanton D., Duh M.S., Lafeuille M.H. i in., Real-world evaluation of Hba1c, blood pressure, and weight loss among patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin: an analysis of electronic medical records from a network of hospitals in Florida, Curr Med Res Opin. 2018; 34(6):1099-1115
<i>Taylor 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	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
<i>Tentolouris 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Tentolouris A., Vlachakis P., Tzeravini E. i in., SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects, Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(16):2965
<i>Thakor 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd metod analitycznych oceny profilu SGLT2.	Thakor N.S., Amrutkar S.V., A systematic review of analytical profiles of sglT2 inhibitors and their combinations for treatment of type 2 diabetes mellitus, Current Pharmaceutical Analysis 2019; 15(7):681-693
<i>Toderika 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Toderika Y. i Ferguson N., Canagliflozin A New Class of Antidiabetic Agent Targeting the Sodium–Glucose Cotransporter., Cardiology in Review 2014; 22: 97–104
<i>Torimoto 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczy oceny terapii skojarzonej zawierającej KAN + insulinę.	Torimoto K., Okada Y., Goshima Y. i in., Addition of canagliflozin to insulin improves glycaemic control and reduces insulin dose in patients with type 2 diabetes mellitus:

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			A randomized controlled trial, Diabetes Obes Metab. 2019; 21(9):2174-2179
<i>Udell 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Wyniki w badaniu analizowano łącznie dla inhibitorów SGLT2.	Udell J.A., Yuan Z., Rush T. i in., Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World), Circulation. 2018; 137(14):1450-1459
<i>Udell 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. W badaniu KAN mogła być stosowana w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Nie wyszczególniono wyników dla wnioskowanej interwencji.	Udell J.A., Yuan Z., Ryan P. i in., Cardiovascular outcomes and mortality after initiation of canagliflozin: Analyses from the EASEL Study, Endocrinol Diabetes Metab. 2019; 3(1):e00096
<i>Ueda 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT2.	Ueda P., Svanström H., Melbye M. i in., Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register-based cohort study, BMJ. 2018; 14;363:k4365
<i>Unnikrishnan 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Unnikrishnan A.G., Kalra S., Purandare V., Vasawala H., Genital Infections with Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Occurrence and Management in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Indian J Endocrinol Metab. 2018; 22(6):837-842
<i>Usman 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Usman M.S., Siddiqi T.J., Memon M.M. i in., Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis, Eur J Prev Cardiol. 2018; 25(5):495-502
<i>Valencia 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Valencia W.M., Botros D., Vera-Nunez M., Dang S., Diabetes Treatment in the Elderly: Incorporating Geriatrics, Technology, and Functional Medicine, Curr Diab Rep. 2018; 18(10):95
<i>Vasilakou 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 / monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Vinke 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Vinke J.S.J., Heerspink H.J.L., de Borst M.H., Effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on mineral metabolism in type 2 diabetes mellitus, <i>Curr Opin Nephrol Hypertens.</i> 2019; 28(4):321-327
<i>Wan 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Wan N., Rahman A., Hitomi H., Nishiyama A., The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Sympathetic Nervous Activity, <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2018; 9:421
<i>Willis 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Celem analizy była ocena różnic w metodyce NMA które mogą wpływać na proces decyzyjny przy wyborze metod leczenia cukrzycy typu 2.	Willis M., Asseburg C., Neslusan C., Conducting and interpreting results of network meta-analyses in type 2 diabetes mellitus: A review of network meta-analyses that include sodium glucose co-transporter 2 inhibitors, <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2019; 148:222-233
<i>Wojcik 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Wojcik C., Warden B.A., Mechanisms and Evidence for Heart Failure Benefits from SGLT2 Inhibitors, <i>Current Cardiology Reports</i> 2019; 21(10)
<i>Woo 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Woo V., Connelly K., Lin P., McFarlane P., The role of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in heart failure and chronic kidney disease in type 2 diabetes, <i>Curr Med Res Opin.</i> 2019; 35(7):1283-1295
<i>Woo 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, 1r, dla badanej interwencji podano tylko 1 wynik (figura 2D), ale na wykresie nie przedstawiono danych dla osi y i poprawnych danych dla poszczególnych terapii (dwa słupki opisano jako dane dla terapii KAN+Met+)	Woo V., Bell A., Clement M. i in., CANadian Canagliflozin REgistry: Effectiveness and safety of canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Canadian clinical practice, <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019; 21(3):691-699
<i>Woo 2019b</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. Chorzy mogli stosować w badaniu KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	Woo V., Bell A., Clement M. i in., CANadian Canagliflozin REgistry: Patient-Reported Outcomes of Canagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Canadian Clinical Practice, <i>Can J Diabetes.</i> 2019; 43(7):464-471
<i>Woo 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Woo V.C., Cardiovascular Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Adults With Type 2 Diabetes, <i>Can J Diabetes.</i> 2020; 44(1):61-67

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Wysham 2018</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii KAN względem terapii z zastosowaniem inhibitorów DPP-IV (dla terapii dwulekowej odnaleziono badania z całkowicie refundowanym komparatorem).	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
<i>Wysham 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	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; 34(6):1125-1133
<i>Wysham 2018a</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. KAN w badaniu mogła być stosowana w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	Wysham C.H., Pilon D., Ingham M. i in., HbA1c control and cost-effectiveness in patients with type 2 diabetes mellitus initiated on canagliflozin or a glucagon-like peptide 1 receptor agonist in a real-world setting, Endocr Pract. 2018; 24(3):273-287
<i>Wysham 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Wysham C.H., Lefebvre P., Pilon D. i in., An investigation into the durability of glycemic control in patients with type II diabetes initiated on canagliflozin or sitagliptin: A real-world analysis of electronic medical records, J Diabetes Complications. 2019 ;33(2):140-147
<i>Xiong 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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)
<i>Yang 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2.	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
<i>Yuan 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. KAN w badaniu mogła być stosowana w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	Yuan Z., DeFalso F.J., Ryan P.B., Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study, Diabetes Obes Metab. 2018; 20(3):582-589

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Yuan 2020	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU. KAN w badaniu mogła być stosowana w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	Yuan Z., DeFalco F., Wang L. i in., Acute pancreatitis risk in type 2 diabetes patients treated with canagliflozin versus other antihyperglycemic agents: an observational claims database study, <i>Curr Med Res Opin.</i> 2020; 36(7):1117-1124
Zaccardi 2016	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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., <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2016, 1-12
Zelniker 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Zelniker T.A., Braunwald E., Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review, <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2018; 72(15):1845-1855
Zhang 2014	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT2.	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., <i>Diabetes Diabetes Research and Clinical Practice</i> 2014, 313-321
Zhao 2018	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	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., <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018; 20: 458–462
Zhou 2019	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania CANVAS w której prezentowano wyniki w podgrupach chorych wyodrębnionych z zależności od występowania choroby naczyniowej mózgu. Zgodnie z kryteriami analizy <i>post-hoc</i> włączano do raportu tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki dla kluczowych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa do badań włączonych do analizy. Populacja włączona do programu CANVAS jest węższa niż populacja docelowa i badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. Do analizy włączono jedynie główną publikację do programu badawczego CANVAS (publikacja Neal 2017) wraz z suplementem jako uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa terapii KAN.	Zhou Z., Lindley R.I., Rådholm K. i in., Canagliflozin and Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus, <i>Stroke.</i> 2019; 50(2):396-404

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Zhou 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza do programu CANVAS dotycząca ryzyka złamań.	Zhou Z., Jardine M., Perkovic V. i in., Canagliflozin and fracture risk in individuals with type 2 diabetes: results from the CANVAS Program, Diabetologia. 2019; 62(10):1854-1867
<i>Zou 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z MET lub MET+SU.	Zou C.Y., Liu X.K., Sang Y.Q. i in., Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis, Medicine (Baltimore). 2019; 98(49):e18245

7.8.2. Etap II

Tabela 169.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Arturi 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy niedokrwienną przewlekłą niewydolnością serca (II / III klasa według NYHA) i / lub u których frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła $\leq 45\%$.	Arturi F., Succurro E., Miceli S., Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure, <i>Endocrine</i> 2017, 1-10
<i>Blonde 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy uczestniczący w badaniu kontynuowali terapię GLP-1 RA lub stosowali iGlarLixi. W badaniu nie przedstawiono wyników dla badanej interwencji.	Blonde L., Rosenstock J., Del Prato S. i in., Switching to iGlarLixi Versus Continuing Daily or Weekly GLP-1 RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial, <i>Diabetes Care</i> . 2019 Nov;42 (11): 2108-2116
<i>Davis 2018</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu <i>TECOS</i> uczestniczyli chorzy z chorobą sercowo-naczyniową	Davis T., Mulder H., Lokhnygina Y. i in., Effect of race on the glycaemic response to sitagliptin: Insights from the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (<i>TECOS</i>)., <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018 Jun;20 (6):1427-1434
<i>DeVries 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do programu badawczego <i>SUSTAIN</i> . W publikacji nie przedstawiono wyników dla wnioskowanej interwencji względem wskazanych komparatorów	DeVries J., Desouza C., Bellary S. i in., Achieving glycaemic control without weight gain, hypoglycaemia, or gastrointestinal adverse events in type 2 diabetes in the <i>SUSTAIN</i> clinical trial programme, <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2018, VL: 20, NO: 10, PG: 2426-2434
<i>Fu 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> w której przedstawiono wyniki dla pojedynczych ramion z 3 badań klinicznych.	Fu H., Cao D., Boye K. i in., Early Glycemic Response Predicts Achievement of Subsequent Treatment Targets in the Treatment of Type 2 Diabetes: a Post hoc Analysis, <i>Diabetes therapy</i> 2015, VL: 6, PG: 317-328"
<i>Gianchandani 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy stosowali insulinę glarginę w skojarzeniu z MET+SITA	Gianchandani R., Pasquel F., Rubin D. The Efficacy And Safety Of Co-Administration Of Sitagliptin With Metformin In Patients With Type 2 Diabetes At Hospital Discharge, <i>Endocr Pract</i> . 2018 Jun;24(6):556-564

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Holman 1999</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu akarbozę w skojarzeniu z MET+SU stosowało jedynie 16% wszystkich chorych.	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), <i>Diabetes Care</i> 1999, 22: 960–964
<i>Lam 1998</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono dane dla chorych rasy azjatyckiej.	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, <i>Diabetes Care</i> , Volume 21, Number 7, July 1998, 1154 - 58
<i>Lin 2011</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu nie otrzymywali terapii trójlekowej.	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, <i>Journal of Diabetes and Its Complications</i> 25 (2011) 332–338
<i>Lopez-Alvarenga 1999</i>	Niewłaściwa metodyka	Liczebność grup w badaniu znacznie różniła się od liczebności grup w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu (<20 chorych). Zgodnie z kryteriami PICO do analizy włączano jedynie badania w których liczebność chorych w grupie badanej i kontrolnej była zbieżna z liczebnością grup w badaniach randomizowanych zidentyfikowanych w I etapie przeglądu, na podstawie których możliwe było by wykonanie porównania pośredniego.	Lopez-Alvarenga J.C.; Aguilar-Salinas C.A.; Velasco-Perez M.L. i in., Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 1 (1) (pp 29-35), 1999
<i>Nogueira 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Liczebność grup w badaniu znacznie różniła się od liczebności grup w badaniach odnalezionych w I etapie przeglądu (<20 chorych).	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, <i>Diabetology & Metabolic Syndrome</i> 2014, 6: 103
<i>RISE 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie przedstawiono danych dla wnioskowanej interwencji czyli akarbozy lub insuliny bazowej stosowanej w skojarzeniu z MET+SU	RISE Consortium., Lack of Durable Improvements in β -Cell FuNCTion Following Withdrawal of Pharmacological Interventions in Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes, <i>Diabetes Care</i> . 2019 Sep;42(9):1742-1751

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Schwartz 2003</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu stosowali insulinę w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub doustną terapię trójlekową w ramach której podawano rozyglitazon lub pioglitazon.	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, <i>Diabetes Care</i> 26: 2238–2243, 2003
<i>Srivastava 2017</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu nie przedstawiono danych dla chorych stosujących PLC+MET+SU lub SITA+MET+SU. Placebo stosowano w badaniu jedynie w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej z insuliną.	Srivastava P., Pradhan A., Cook N. i in., Randomized Trial of the Effects of Insulin and Metformin on Myocardial Injury and Stress in Diabetes Mellitus: a Post Hoc Exploratory Analysis, <i>Journal of the american heart association</i> 2017, VL: 6, NO: 12
<i>Umpierrez 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> w której łącznie analizowano dane z kilku badań klinicznych.	Umpierrez G.E., Skolnik N., Dex T. i in., When basal insulin is not enough: A dose-response relationship between insulin glargine 100 units/mL and glycaemic control, <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 21 (6) (pp 1305-1310), 2019
<i>Xia 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównano terapię akarboza + MET (grupa kontrolna) względem insuliny (grupa badana)	Xia J.; Yao D.; Li J.; Xu J. Effect of insulin on peripheral adiponectin, glucagon and fibrinogen. <i>Acta Medica Mediterranea</i> . 35 (3) (pp 1325-1329), 2019.
<i>Xu 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu stosowali akarbozę w skojarzeniu z metforminą i sitagliptiną.	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, <i>Sci China Life Sci March</i> (2017) Vol. 60 No. 3 : 225–238
<i>Yang 2019</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy z Korei. Zgodnie z kryteriami włączenia z analizy wykluczano badania w których uczestniczyli tylko chorzy rasy azjatyckiej	Yang H.K.; Lee S.-H.; Shin J.; Choi Y.-H.; Ahn Y.-B.; Lee B.-W.; Rhee E.J.; Min K.W.; Yoon K.-H. Acarbose add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with metformin and sitagliptin failure: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Diabetes and Metabolism Journal</i> . 43 (3) (pp 287-301), 2019.

7.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 170.
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 171.
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 172.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 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 173.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 174.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnej ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnej ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*
	b) nie	
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych	
	d) nie określono	

Tabela 175.
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 informacje związane 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>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
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. Jakkolwiek 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>)		
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. <i>reporting bias</i>)		
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. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 176.
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

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	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 równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową 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, 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

7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 179.

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 3.2 i 3.2.3.3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.2.3.1, 7.5, 7.6
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.9 - 3.20
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3.2.3 i 3.3.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 7.3, 7.4
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 3.2.3, 3.3.3, 7.8
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 7.7

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 7.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.7
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 3.9 - 3.20
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.22

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	34
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	58
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>CANATA-SU</i> , <i>Bataineh 2019</i> , <i>CANTATA-D2</i> , <i>CANTATA-MSU</i> , <i>Russel Jones-2009</i> , <i>Davies 2017a</i> , <i>Wilding 2015</i> , <i>CVD-REAL</i> , <i>SITA-CANA</i> oraz programu badawczego <i>CANVAS</i>	68
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	48
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>CANTATA-SU</i> , <i>CANTATA-D2</i> , <i>CANTATA-MSU</i> , badania <i>Russel-Jones 2009</i> wg zaleceń Cochrane cz.1..	86
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Bataineh 2019</i> , badań analizowanych w ramach publikacji <i>Davies 2017a</i> i <i>Wilding 2015</i> oraz programu badawczego <i>CANVAS</i> wg zaleceń Cochrane cz.2.....	90
Tabela 7. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>CANTATA-MSU</i> i <i>Russel-Jones 2009</i>	95
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	101
Tabela 9. Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	107
Tabela 10. Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	108
Tabela 11. Średnie stężenie HbA _{1c} – KAN (300 mg)	110
Tabela 12. Częstość występowania docelowego stężenia HbA _{1c} – KAN (100 mg)	112
Tabela 13. Częstość występowania docelowego stężenia HbA _{1c} – KAN (300 mg)	112

Tabela 14. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	115
Tabela 15. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	115
Tabela 16. Średnie stężenie FBG – KAN (300 mg)	116
Tabela 17. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	117
Tabela 18. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	118
Tabela 19. Częstość występowania określonego BMI i utarty masy ciała – KAN (100 mg)	120
Tabela 20. Częstość występowania określonego BMI i utarty masy ciała – KAN (300 mg)	120
Tabela 21. Jednoczesna redukcja stężenia HbA_{1c} i masy ciała – KAN (100 mg)	123
Tabela 22. Jednoczesna redukcja stężenia HbA_{1c} i masy ciała – KAN (300 mg)	123
Tabela 23. Zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych w podgrupie chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała – KAN (100 mg)	125
Tabela 24. Zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych w podgrupie chorych, u których przeprowadzono ocenę składu ciała – KAN (300 mg)	126
Tabela 25. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	128
Tabela 26. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	129
Tabela 27. Częstość występowania docelowego ciśnienia krwi – KAN (100 mg)	131
Tabela 28. Częstość występowania docelowego ciśnienia krwi – KAN (300 mg)	131
Tabela 29. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	134

Tabela 30. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych – KAN (300 mg).....	136
Tabela 31. Średnie stężenie trójglicerydów i cholesterolu LDL/HDL – KAN (300 mg).	138
Tabela 32. Częstość stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów – KAN (100 mg).....	139
Tabela 33. Częstość stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów – KAN (300 mg).....	139
Tabela 34. Częstość stosowania leków przeciwdziałających nadciśnieniu – KAN (100 mg).....	141
Tabela 35. Częstość stosowania leków przeciwdziałających nadciśnieniu – KAN (300 mg).....	141
Tabela 36. Częstość stosowania glikemicznej terapii ratunkowej (pioglitazonu) – KAN (100 mg)	143
Tabela 37. Częstość stosowania glikemicznej terapii ratunkowej (pioglitazonu) – KAN (300 mg)	143
Tabela 38. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych.....	146
Tabela 39. Częstość występowania określonego stężenia HbA_{1c}.....	149
Tabela 40. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych	151
Tabela 41. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych	153
Tabela 42. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	155
Tabela 43. Częstość występowania określonego BMI.....	157
Tabela 44. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych	159
Tabela 45. Częstość występowania określonego ciśnienia krwi	161

Tabela 46. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych	163
Tabela 47. Częstość występowania określonego stężenia cholesterolu LDL.....	166
Tabela 48. Częstość występowania złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą	168
Tabela 49. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	172
Tabela 50. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	173
Tabela 51. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – KAN (100 mg).....	175
Tabela 52. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – KAN (300 mg).....	175
Tabela 53. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	177
Tabela 54. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	177
Tabela 55. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	179
Tabela 56. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	179
Tabela 57. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	181
Tabela 58. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	181
Tabela 59. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (100 mg).....	183
Tabela 60. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (300 mg).....	184
Tabela 61. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	186

Tabela 62. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	188
Tabela 63. Częstość zastosowania terapii ratunkowej lub przerwania udziału w badaniu przed 52. tyg. – KAN (100 mg)	191
Tabela 64. Częstość zastosowania terapii ratunkowej lub przerwania udziału w badaniu przed 52. tyg. – KAN (300 mg)	191
Tabela 65. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	193
Tabela 66. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	193
Tabela 67. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	195
Tabela 68. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	196
Tabela 69. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	198
Tabela 70. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	199
Tabela 71. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c}	200
Tabela 72. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych.....	201
Tabela 73. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych	202

Tabela 74. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	202
Tabela 75. Zmiana BMI względem wartości początkowych.....	203
Tabela 76. Zmiana obwodu w pasie względem wartości początkowych	203
Tabela 77. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych	204
Tabela 78. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych	204
Tabela 79. Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania nerek względem wartości początkowych	205
Tabela 80. Zmiana parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe względem wartości początkowych	205
Tabela 81. Zmiana indeksu stłuszczenia wątroby względem wartości początkowych	206
Tabela 82. Częstość występowania zgonów – KAN (100 mg)	210
Tabela 83. Częstość występowania zgonów – KAN (300 mg)	210
Tabela 84. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (100 mg)	213
Tabela 85. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (300 mg)	213
Tabela 86. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg)	215
Tabela 87. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg)	215
Tabela 88. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg).....	219
Tabela 89. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg).....	222

Tabela 90. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (100 mg).....	227
Tabela 91. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (300 mg).....	229
Tabela 92. Średnie stężenie BUN – KAN (300 mg)	231
Tabela 93. Średni wskaźnik eGFR – KAN (300 mg)	231
Tabela 94. Średnie stężenie kwasu moczowego – KAN (300 mg)	232
Tabela 95. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	234
Tabela 96. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	236
Tabela 97. Częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych – KAN (100 mg).....	239
Tabela 98. Częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych – KAN (300 mg).....	239
Tabela 99. Częstość występowania zgonów	241
Tabela 100. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem	243
Tabela 101. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	245
Tabela 102. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	247
Tabela 103. Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii.....	250
Tabela 104. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych	252
Tabela 105. Częstość występowania zgonu – KAN (100 mg).....	254
Tabela 106. Częstość występowania zgonu – KAN (300 mg).....	254

Tabela 107. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – KAN (100 mg).....	256
Tabela 108. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – KAN (300 mg).....	256
Tabela 109. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (100 mg)	258
Tabela 110. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (300 mg)	258
Tabela 111. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg).....	260
Tabela 112. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg).....	260
Tabela 113. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg).....	262
Tabela 114. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg).....	265
Tabela 115. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (100 mg).....	268
Tabela 116. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (300 mg).....	269
Tabela 117. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	271
Tabela 118. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	272
Tabela 119. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	274
Tabela 120. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	275

Tabela 121. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	277
Tabela 122. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	278
Tabela 123. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	280
Tabela 124. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	281
Tabela 125. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	282
Tabela 126. Częstość występowania epizodów hipoglikemii	283
Tabela 127. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	286
Tabela 128. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	288
Tabela 129. Częstość występowania stężenia HbA_{1c} <7,0% – KAN (100 mg)	291
Tabela 130. Częstość występowania stężenia HbA_{1c} <7,0% – KAN (300 mg)	292
Tabela 131. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (100 mg) ..	294
Tabela 132. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (300 mg) ..	295
Tabela 133. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	298
Tabela 134. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	299

Tabela 135. Częstość występowania zgonu – KAN (100 mg).....	302
Tabela 136. Częstość występowania zgonu – KAN (300 mg).....	304
Tabela 137. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (100 mg)	307
Tabela 138. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (300 mg)	309
Tabela 139. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg).....	312
Tabela 140. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg).....	314
Tabela 141. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – KAN (100 mg).....	318
Tabela 142. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – KAN (300 mg).....	325
Tabela 143. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (100 mg).....	333
Tabela 144. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (300 mg).....	334
Tabela 145. Ryzyko wystąpienia zgonu i niewydolności serca.....	336
Tabela 146. Ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji.....	341
Tabela 147. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	347
Tabela 148. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	349
Tabela 149. Działania niepożądane na podstawie czterech 26-tygodniowych badań kontrolowanych placebo, zgłoszonych u \geq 2% chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®*	366
Tabela 150. Amputacje w badaniu CANVAS.....	368

Tabela 151. Amputacje w badaniu CANVAS-R.....	369
Tabela 152. Odsetek chorych z co najmniej jednym działaniem niepożądanym związanym ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej płynów ..	370
Tabela 153. Częstość występowania działań niepożądanych z badań z kontrolą placebo i czynnym komparatorem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u chorych leczonych kanagliflozyną	381
Tabela 154. Zintegrowana analiza danych dotyczących amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R.....	383
Tabela 155. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®	389
Tabela 156. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®	391
Tabela 157 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wnioskowanej interwencji stosowanej w populacji docelowej	430
Tabela 158. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	432
Tabela 159. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	433
Tabela 160. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap ...	434
Tabela 161. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap	436
Tabela 162. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	438
Tabela 163. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ..	439

Tabela 164. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....	447
Tabela 165. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap I .	486
Tabela 166. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	514
Tabela 167. Kryteria Cook.....	517
Tabela 168. Skala AMSTAR 2.....	517
Tabela 169. Ocena jakości danych wg skali Jadad	519
Tabela 170. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	519
Tabela 171. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	520
Tabela 172. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	521
Tabela 173. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹.....	522
Tabela 174. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	524
Tabela 175. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	524
Tabela 176. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	525

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....39

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....50

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Ai 2001	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
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych wersja 3.0, Warszawa 2016
APD Invokana®	Analiza problemu decyzyjnego, Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, MAHTA, Warszawa 2020
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CDEC Final Recommendation Canagliflozin (Invokana – Janssen Inc.), Indication: Type 2 Diabetes Mellitus, 2015, 1-6
ChPL Invokana®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.07.2020 r.)
Cook 1997	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
EMA 2012	European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 14 May 2012, 1-28
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 08.07.2020 r.)
Gastaldelli 2002	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
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 08.07.2020 r.)
IPPEZ	Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej, Cukrzyca 2025. Strategia Prewencji i Leczenia Cukrzycy w Polsce, http://ippez.pl/wp-content/uploads/2019/03/Cukrzyca-20251.pdf (data dostępu: 29.06.2020 r.)
Jadad 1996	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
Jani 2004	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
Jani 2005	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
Katra	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 08.07.2020 r.)
Klasyfikacja ICD-10	Klasyfikacja ICD-10, http://www.onkologia-online.pl/icd10/index (data dostępu 08.07.2020 r.)
Lenters-Westra 2014	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

Referencja	Opis bibliograficzny
NFZ 2019	Narodowy Fundusz Zdrowia, Cukrzyca, https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf (data dostępu 24.06.2020 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
Otto-Buczowska 2014	Otto-Buczowska E. Inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy — nowa grupa leków w leczeniu cukrzycy, Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 5, 238–241
Park 2017	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
Pazdryga 2002	Pazdryga A., Glikemia poposiłkowa, Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 3, 175–179
Perkovic 2019	Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019;380:2295-306.
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu 08.07.2020 r.)
PTD 2020	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020, Diabetologia Praktyczna 2020, 6 (1): 1-114
Rozporządzenie MZ	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
Shea 2017	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
Stargardt 2009	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
Sterczyński 2019	Sterczyński R., Maciej Miłkowski: Flozyny to szansa na odsunięcie w czasie insulinoterapii, https://pulsmedycyny.pl/maciej-milkowski-flozyny-to-szansa-na-odsuniecie-w-czasie-insulinoterapii-976268 (data dostępu: 29.06.2020 r.)
Sugiyama 2018	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.
Vergès 2009	Vergès B., Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL., Fundam Clin Pharmacol. 2009 Dec; 23 (6): 681-5
Warkentin 2014	Warkentin L., Majumdar S., Johnson J. i in., Weight loss required by the severely obese to achieve clinically important differences in health-related quality of life: two-year prospective cohort study, Warkentin et al. BMC Medicine 2014, 12:175
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 08.07.2020 r.)
Wells 2009	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	

Referencja	Opis bibliograficzny
Avranas 2018	Avranas K., Imprialos K., Stavropoulos K. i in., Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Glucose Lowering Against other Hypoglycemic Agents, Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2018;18 (2): 94-103
Bailey 2014	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
Bataineh 2019	Bataineh Y.A., Al-Khames Aga Q.A., Kurji H.A i in., Efficacy and safety of canagliflozin compared to sitagliptin and glimepiride as add-on therapy in T2DM Journal of Global Pharma Technology. 11 (7 Supplement) (pp 758-768), 2019
CADTH 2015	CADTH, Common Drug Review Clinical Review Report - Canagliflozin (Invokana), 2015, 1-68
Cavender 2018	Cavender M., Norhammar A., Birkeland K. i in., SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk An Analysis of CVD-REAL, Journal of the american college of cardiology Vol . 71, no. 22, 2018
Cefalu 2013	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
Clar 2012	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
Davies 2017a	Davies M., Merton K., Vijapurkar U. i in., Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes based on history of cardiovascular disease or cardiovascular risk factors: a post hoc analysis of pooled data, Davies et al. Cardiovasc Diabetol (2017) 16:40
Davis 2014	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
EMA 2013	European Medicines Agency, Assessment report Canagliflozin, 19 September 2013, 1-115
EUnetHTA 2014	EUnetHTA, WP5 Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus, Final version, 26 February 2014, 1-408
Garcia de Lucas 2018	Garcia de Lucas M., Pérez Belmonte L., Suárez Tembra M. i in., Efficacy and safety of replacing sitagliptin with canagliflozin in real-world patients with type 2 diabetes uncontrolled with sitagliptin combined with metformin and/or gliclazide: The SITA-CANA Switch Study, Diabetes Metab. 2018 Sep; 44 (4):373-375
Karagiannis 2017	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
Kosiborod 2017	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
Leiter 2015	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
Leiter 2016	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

Referencja	Opis bibliograficzny
Mearns 2015	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, <i>Diabetic Medicine</i> 2015, 1530-40
Molugulu 2017	Molugulu N., Shu Yee L., Tze Ye Y., Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2) in treatment of type 2 diabetes mellitus, <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 2017, 1-27
Nathan 2016	Nathan K., Ahmed-Sarwar N., Werner P., SGLT2 Inhibitors: A Novel Mechanism in Targeting Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus, <i>The Consultant Pharmacist</i> May 2016 Vol. 31, No. 5, 251-260
Neal 2017	Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. i in., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes., <i>N Engl J Med.</i> 2017 Aug 17; 377 (7): 644-657
Nigro 2013	Nigro S., Riche D., Pheng M., Canagliflozin, a Novel SGLT2 Inhibitor for Treatment of Type 2 Diabetes, <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 47(10) 1301–1311
Parveen 2015	Parveen R., Agarwal N., Kaushal N., Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus: systematic review of randomized controlled trials, <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2015, 1-12
Patel 2016	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., <i>BMC Health Serv Res.</i> 2016 Aug 5; 16 (a): 356
Plosker 2014	Plosker G., Canagliflozin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, <i>Drugs</i> (2014) 74: 807–824
Russell-Jones 2009	Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O. i in., Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial, <i>Diabetologia</i> (2009) 52: 2046–2055
Scheen 2015a	Scheen A., Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, <i>Drugs</i> (2015) 75: 33–59
Scheen 2015	Scheen A., SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment, <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> 2015, 1-27
Schernthaner 2013	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., <i>Diabetes Care.</i> 2013 Sep; 36 (9): 2508-15
Schernthaner 2013a	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 (<i>Diabetes Care</i> (2013) 36 (2508-2515)), <i>Diabetes care</i> 2013, VL: 36 NO: 12 PG: 4172
Schwartz 2016	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, <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2016, 1-43
Sharma 2018	Sharma R., Wilkinson L., Vrazic H. i in., Comparative efficacy of once-weekly semaglutide and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic literature review and network meta-analysis., <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018 Sep;34(9):1595-1603
Singh 2017	Singh A., Singh R., Spotlight on Canagliflozin 300: Review of its efficacy and an indirect comparison to other SGLT2 inhibitors and long-acting GLP-1 receptor agonists, <i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i> 2017, 1-40
Traina 2014	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

Referencja	Opis bibliograficzny
	triple therapy among people with type 2 diabetes., Postgrad Med. 2014 May; 126 (3): 7-15
Traina 2018	Traina S., Slee A., Van Sanden S. i in., 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 Feb;9(1):125-140
Tsapas 2020	Tsapas A., Avgerinos I., Karagiannis T. i in., Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis., Ann Intern Med. 2020 Jun 30
Whalen 2015	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
Wilding 2013	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
Wilding 2015	Wilding J., Blonde L, Leiter L., Efficacy and safety of canagliflozin by baseline HbA1c and known duration of type 2 diabetes mellitus, Journal of Diabetes and Its Complications 29 (2015) 438–444
Yang 2014	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
Zhong 2016	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
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 10.07.2020 r.)
FDA 2015a	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
FDA 2015b	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
FDA 2016	Food and Drug Administration, Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR)
FDA 2017	Food and Drug Administration, FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR)
FDA 2018	Food and Drug Administration, FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes, https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes (data dostępu: 08.07.2020 r.)
FDA 2020	Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information Invokana, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204042s036lbl.pdf (data dostępu: 08.07.2020 r.)
PRAC 2017a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting on 6-9 February 2017
PRAC 2017b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes for the meeting on 29 August -1 September 2017

Referencja	Opis bibliograficzny
PRAC 2017c	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 6-9 March 2017
PRAC 2018a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 8-11 January 2018, EMA/PRAC/71458/2018
PRAC 2018b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 05-08 February 2018
PRAC 2018c	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of PRAC meeting on 05-08 March 2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-march-2018_en.pdf (data dostępu: 08.07.2020 r.)
PRAC 2018d	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of PRAC meeting on 14-17 May 2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf (data dostępu: 08.07.2020 r.)
PRAC 2018e	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 09-12 July 2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-july-2018_en.pdf (data dostępu: 08.07.2020 r.)
RMP 2018	EMA, Summary of Risk Management Plan for INVOKANA (Canagliflozin), https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/invokana-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (data dostępu: 10.07.2020 r.)
URPLW MiPB 2016	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: 08.07.2020 r.)
WHO UMC	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 10.07.2020 r.)