



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

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:
Berlin-Chemie / Menarini Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 14.11.2023 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 27.10.2023 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.0.21.2023.9.AKP. Pierwotnie analiza została zakończona 30 sierpnia 2023 r. W ramach uzupełnienia do AKL dodano informację, w jakim stopniu populacja uwzględniona w analizowanych badaniach odpowiada populacji wnioskowanej oraz zaktualizowano analizę w zakresie dowodów naukowych opublikowanych między 10.07.2023 r. a 31.08.2023 r. i względem nowego Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania uzupełnień. W ramach analizy dodatkowej, na prośbę analityków AOTMiT, przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny z empagliflozyną i dapagliflozyną.

W dniu 14.11.2023 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.0.21.2023.17.AKP. W ramach uzupełnienia do AKL, na prośbę analityków AOTMiT, dodano wnioski z przeglądów systematycznych *Skeik 2023* oraz *Täger 2020* i przedstawiono dla badania *SITA-CANA* szczegółową ocenę w poszczególnych domenach skali NICE.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • 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"> • Charakterystyka włączonych badań pierwotnych; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opis punktów końcowych; • Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych; • Ocena jakości informacji; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis punktów końcowych; • Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych; • Ocena jakości informacji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników; • Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych; • Ocena jakości informacji; • Opis badań wykluczonych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis badań wykluczonych; • Opis punktów końcowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa. • Przeprowadzanie selekcji badań; • Opis badań wykluczonych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzanie selekcji badań; • Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych;

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none">• Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Przeprowadzanie selekcji badań;• Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Przeprowadzanie selekcji badań.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Przeprowadzanie selekcji badań.

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 Berlin-Chemie / Menarini Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	15
Streszczenie.....	20
1. Cel analizy.....	30
2. Metodyka.....	30
3. Przegląd systematyczny	33
3.1. Źródła danych.....	33
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	34
3.3. Ocena jakości badań	34
3.4. I etap przeglądu – opracowania wtórne i badania pierwotne dla badanej interwencji	34
3.4.1. Strategia wyszukiwania.....	34
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	36
3.4.3. Badania włączone	40
3.5. II etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora	48
3.5.1. Strategia wyszukiwania.....	48
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	49
3.5.3. Badania włączone	50
3.6. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych.....	53
3.6.1. Punkty końcowe	67

3.7. Ocena jakości informacji	85
3.8. Ocena homogeniczności	93
3.9. Ekstrakcja danych	97
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	97
4. Ocena skuteczności.....	102
4.1. Ocena skuteczności KAN +MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania <i>CANTATA-D2</i>	102
4.1.1. Stężenie HbA _{1c}	102
4.1.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych	108
4.1.3. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych	110
4.1.4. Masa ciała i BMI	112
4.1.5. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu	116
4.1.6. Parametry dotyczące stężenia lipidów.....	120
4.1.7. Złożone wskaźniki jakości związane z cukrzycą	125
4.1.8. Kwestionariusz IWQOL-Lite	127
4.1.9. Kwestionariusz CHES-Q	127
4.2. Ocena skuteczności KAN +MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania <i>CANTATA-MSU</i>	128
4.2.1. Stężenie HbA _{1c}	129
4.2.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych	134
4.2.3. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych	136

4.2.4. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	138
4.2.5. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych	140
4.2.6. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych	143
4.2.7. Zastosowanie terapii ratunkowej lub przerwanie udziału w badaniu przed 52. tyg.	148
4.3. Ocena skuteczności KAN+MET+SITA vs PLC+MET+SITA na podstawie wyników badania <i>Rodbard 2016</i>	150
4.3.1. Stężenie HbA _{1c}	150
4.3.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych	154
4.3.3. Masa ciała i BMI	155
4.3.4. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu	157
4.3.5. Parametry dotyczące stężenia lipidów.....	159
4.4. Ocena skuteczności KAN + INS vs PLC+INS na podstawie wyników badania <i>Neal 2015</i>	162
4.4.1. Stężenie HbA _{1c}	165
4.4.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych	168
4.4.3. Masa ciała	169
4.4.4. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu	170
4.4.5. Parametry dotyczące stężenia lipidów.....	172
4.5. Ocena skuteczności KAN+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU na podstawie wyników porównania pośredniego	175

4.5.1. Stężenie HbA _{1c}	175
4.5.2. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	180
4.6. Ocena skuteczności KAN+MET i/lub +GLIK na podstawie wyników badania <i>SITA-CANA</i>	183
4.6.1. Stężenie HbA _{1c}	183
4.6.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych	185
4.6.3. Masa ciała, BMI i obwód w pasie.....	185
4.6.4. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu	187
4.6.5. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych.....	187
4.6.6. Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania nerek.....	188
4.6.7. Zmiana parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe.....	189
4.6.8. Zmiana indeksu stłuszczenia wątroby	189
5. Ocena bezpieczeństwa	191
5.1. Ocena bezpieczeństwa KAN +MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania <i>CANTATA-D2</i>	191
5.1.1. Zgony.....	191
5.1.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	193
5.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	195
5.1.4. Zdarzenia niepożądane.....	197
5.1.5. Epizody hipoglikemii.....	200

5.1.6. Ocena parametrów laboratoryjnych	202
5.2. Ocena bezpieczeństwa KAN +MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania <i>CANTATA-MSU</i>	204
5.2.1. Zgon.....	204
5.2.2. Ciężkie działania niepożądane	206
5.2.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	208
5.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	210
5.2.5. Zdarzenia niepożądane.....	212
5.2.6. Epizody hipoglikemii.....	218
5.2.7. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych ..	221
5.3. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET+SITA vs PLC+MET+SITA na podstawie wyników badania <i>Rodbard 2016</i>	224
5.3.1. Zgon.....	224
5.3.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	225
5.3.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.....	227
5.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	230
5.3.5. Zdarzenia niepożądane.....	230
5.3.6. Epizody hipoglikemii.....	231
5.3.7. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych ..	231
5.4. Ocena bezpieczeństwa KAN+INS vs PLC + INS na podstawie wyników badania <i>Neal 2015</i>	235

5.4.1. Zgon.....	235
5.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	236
5.4.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	237
5.4.4. Zdarzenia niepożądane.....	237
5.4.5. Epizody hipoglikemii.....	238
5.4.6. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.....	240
5.4.7. Ocena parametrów laboratoryjnych.....	243
5.5. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU na podstawie wyników porównania pośredniego	244
5.5.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane	244
5.5.2. Zdarzenia niepożądane.....	247
5.5.3. Epizody hipoglikemii.....	250
5.6. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET i/lub +GLIK na podstawie wyników badania <i>SITA-CANA</i>	253
5.6.1. Zdarzenia niepożądane.....	253
5.6.2. Epizody hipoglikemii.....	254
6. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN.....	255
6.1.1. Ocena skuteczności	256
6.1.2. Ocena bezpieczeństwa	273
6.1.3. Ryzyko wystąpienia zgonu i niewydolności serca na podstawie badania <i>CVD-REAL</i>	305

7. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa KAN na podstawie wyników programu badawczego CANVAS	309
7.1.1. Ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji.....	310
7.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	325
7.1.3. Zdarzenia niepożądane.....	325
8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka.....	330
9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	333
9.1.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC.....	333
9.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2023</i>	334
9.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	347
9.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLW MiPB.....	363
9.1.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports i bazy WHO UMC.....	364
10. Ograniczenia.....	366
11. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	370
11.1. Ocena skuteczności	370
11.2. Ocena bezpieczeństwa	375
11.3. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN	378
11.4. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa KAN na podstawie wyników programu badawczego CANVAS.....	380
11.5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa ocena bezpieczeństwa	382

11.6. Wnioski	382
12. Dyskusja.....	384
13. Załączniki	395
13.1. Dodatkowe wyniki z badania <i>Neal 2015</i>	395
13.2. Wpływ KAN na ryzyko wystąpienia niewydolności nerek na podstawie wyników badania <i>CREDENCE (Perkovic 2019)</i>	397
13.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	403
13.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	404
13.4.1. Etap I	404
13.4.2. Etap II	406
13.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	410
13.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	411
13.7. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	418
13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	421
13.8.1. <i>CANTATA-D2</i>	421
13.8.2. <i>CANTATA-MSU</i>	426
13.8.3. <i>Rodbard 2016</i>	429
13.8.4. <i>Neal 2015</i>	432
13.8.5. <i>Russell-Jones 2009</i>	436
13.8.6. Analiza przedstawiona w publikacji <i>Davies 2017a</i> i <i>Wilding 2015</i>	439

13.8.7. <i>CVD-REAL</i>	446
13.8.8. <i>SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)</i>	452
13.8.9. Program <i>CANVAS</i>	455
13.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	464
13.9.1. Etap I	464
13.9.2. Etap II	522
13.10. Skale oceny jakości badań	526
13.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	533
13.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	534
13.13. Badania dodatkowe – porównanie KAN z innymi inhibitorami SGLT-2 ...	536
13.13.1. Opis badań pierwotnych	536
13.13.2. Punkty końcowe	540
13.13.3. Opracowania wtórne	545
13.13.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	550
13.13.5. Ekstrakcja danych.....	558
13.13.6. Ocena skuteczności KAN vs DAP, EMP na podstawie wyników badania <i>Baruah 2019</i>	559
13.13.6. Ocena skuteczności KAN vs EMP, DAP, REM na podstawie wyników badania <i>Bhosle 2022</i>	583
13.13.7. Ocena skuteczności KAN vs DAP na podstawie wyników badania <i>Blonde 2018</i>	599

13.13.8. Ocena bezpieczeństwa KAN vs EMP, DAP, REM na podstawie wyników badania <i>Baruah 2019</i>	613
13.13.9. Ocena bezpieczeństwa KAN vs EMP, DAP, REM na podstawie wyników badania <i>Bhosle 2022</i>	620
13.13.10. Podsumowanie.....	621
14. Spis tabel	624
15. Spis rysunków	639
16. Bibliografia.....	641

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACR	ang. <i>albumin/creatinine ratio</i> – wskaźnik albumina/kreatynina
ADA	ang. <i>American Diabetes Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
aDSCI	ang. <i>adapted Diabetes Comorbidity Severity Index</i> – dostosowany wskaźnik ciężkości powikłań cukrzycy
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
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
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
DAP	dapagliflozyna
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
DPP-4	ang. <i>dipeptidyl peptidase 4</i> – dipeptydylopeptydaza 4
EASD	ang. <i>European Association for the Study of Diabetes</i> – Europejskie Stowarzyszenie ds. badań nad cukrzycą

Skrót	Rozwinięcie
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EMP	empagliflozyna
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
GLP-1	ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> – peptyd glukagonopodobny-1
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
HES	ang. <i>hospital episode statistics</i> – szpitalne statystyki zachorowań
HHF	ang. <i>hospitalization for heart failure</i> – hospitalizacja z powodu niewydolności serca
HMO	ang. <i>health maintenance organization</i> – organizacja utrzymania zdrowia
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
INS	insulina
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

Skrót	Rozwinięcie
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina o niskiej gęstości
LIR	liraglutyd
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> - metoda z wykorzystaniem ostatniej dostępnej obserwacji chorych
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MET	metformina
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MMRM	ang. <i>mixed-model repeated measures</i> – metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym
MPR	ang. <i>medication possession ratio</i> – wskaźnik posiadania leku
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
non-HDL-C	lipoproteina o gęstości innej niż duża
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
PDC	ang. <i>proportion of days covered</i> – częstość dni objętych leczeniem
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
POS	ang. <i>point of service</i> – punkt obsługi
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PPG	ang. <i>postprandial glucose</i> – stężenie glukozy poposiłkowej
PPO	ang. <i>preferred provider organization</i> – organizacja preferowanych dostawców
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
QD	raz dziennie
Q2D	dwa razy dziennie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REM	remogliflozyna
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)
SGLT-2	ang. <i>sodium/glucose cotransporter 2</i> – kotransporter sodowo-glukozowy 2
SGLT-2i	inhibitor SGLT-2
SITA	sitagliptyna
SMBG	ang. <i>self monitoring of blood glucose</i> – samodzielne monitorowanie poziomu glukozy we krwi
SU	pochodne sulfonilomocznika
TG	triglicerydy
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TZD	tiazolidynodiony
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	ang. <i>United States of America</i> – Stany Zjednoczone Ameryki
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Skrót	Rozwinięcie
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu chorych dorosłych, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (DM2), w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. 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 6.4.

POPULACJA

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 (trójlekowej) z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z HbA1c >7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Obecnie lek Invokana® jest już finansowany w Polsce w leczeniu cukrzycy w ramach terapii trójlekowej w następującym wskazaniu: cukrzyca typu 2, u chorych leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c (hemoglobina glikowana) $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość.

Wnioskowana populacja chorych obejmuje w rzeczywistości chorych z HbA1c >7,0% i <7,5%, gdyż u chorych z HbA1c $\geq 7,5\%$ kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce.

INTERWENCJA

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy 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 raz na dobę.

Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi. Oznacza to, że wniosek refundacyjny dotyczy **zastosowania KAN w terapii 3-lekowej z innymi lekami p/cukrzycowymi, w tym z insuliną**. Zgodnie z treścią aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, w tym polskich wytycznych *PTD 2023* oraz biorąc pod uwagę opcje terapeutyczne aktualnie finansowane w Polsce w leczeniu cukrzycy stwierdzono, iż kanagliflozyna może być zastosowana w terapii co najmniej 3-lekowej **w skojarzeniu**

z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, insuliną bazową i/lub inhibitorem DPP-4.

KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Analiza zaleceń przedstawionych w najnowszych wytycznych klinicznych (w tym wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 roku) i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wskazuje, że komparatorami dla kanagliflozyny stosowanej w zdefiniowanej populacji docelowej są: **co najmniej 3-lekowe terapie z zastosowaniem następujących leków: metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina bazowa i/lub inhibitor DPP-4.**

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- 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.

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.

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).

METODYKA

- 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).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 10 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Dodatkowo, w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.21.2023.17.AKP z dnia 8 listopada 2023 r. analiza została uzupełniona o informacje zawarte w opracowaniu wtórnym *Skeik 2023*. W większości przeglądów stwierdzono, że terapia skojarzona KAN z MET oraz SU prowadzi do redukcji stężenia HbA_{1c} oraz redukcji nadmiernej masy ciała (zarówno w porównaniu z PLC, jak i aktywnymi komparatorami, takimi jak inhibitory SGLT-2 czy agoniści GLP-1). Dodatkowo, wykazano również, że stosowanie KAN w terapii trójlekowej może przyczyniać się do skuteczniejszego obniżenia skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z komparatorami. Pomimo, że w niniejszym dokumencie analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu

kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż 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 w porównaniu z analizowanymi komparatorami w populacji docelowej.

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

- *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* oraz publikację *Traina 2014*, w której zamieszczono m.in. dodatkowe dane dotyczące oceny jakości życia w badaniu *CANTATA-D2*;
- *CANTATA-MSU* (publikacja *Wilding 2013*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem PLC (placebo) +MET+SU;
- *Rodbard 2016*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo KAN+MET+SITA względem MET+SITA+PLC.

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

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 trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy (chorzy z HbA_{1c} >7%).

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 chorych¹.

Aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z populacji docelowej 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)². 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

¹ 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

² Badania NCT01081834, NCT01106677, NCT01106625 i NCT01106690

dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT-2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*).³

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*) oraz analizę *post hoc* do programu *CANVAS* (publikacja *Young 2021*). W programie *CANVAS* 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. W analizie *post hoc* przedstawiono wyniki w podziale na podgrupy chorych wyodrębnione względem intensywności leczenia, stężenia HbA_{1c} i czasu trwania cukrzycy Mimo, iż populacja włączona do programu *CANVAS* jest węższa niż populacja docelowa i badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, 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 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 zaślepione⁴ badanie kliniczne *Russell-Jones 2009*, którego celem była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LIR, InsGLAR i PLC, stosowanych w skojarzeniu z MET i pochodną sulfonilomocznika (glimepirydem). W raporcie przedstawiono z badania *Russell-Jones 2009* wyniki jedynie dla 2 grup, tj. chorych otrzymujących terapię InsGLAR+MET+SU oraz chorych stosujących PLC+MET+SU.

Do raportu włączono także publikację do programu badawczego *CANVAS*, w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania KAN w skojarzeniu z insuliną (publikacja *Neal 2015*).

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

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

³ 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 $\geq 9,0\%$).

⁴ badanie otwarte (brak zaślepienia) dla InsGLAR (insulina glargine), badanie podwójnie zaślepione dla LIR (liraglutyd) i PLC

statystycznie różnicę między grupami wykazano jednak jedynie w przypadku analizy częstości występowania stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0%. Niska wartość parametru NNT (poniżej 10) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W badaniu *CANTATA-D2* BMI (wskaźnik masy ciała) <30 kg/m² w czasie 52 tygodni okresu obserwacji odnotowano u 16,3% chorych stosujących KAN w ramach terapii trójlewkowej 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 trójlewkowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET+SU vs PLC+MET+SU na podstawie wyników badania *CANTATA-MSU*⁵

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.

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 trójlewkowa – porównanie pośrednie KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU na podstawie wyników badania *CANTATA-MSU* i badania *Russell-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

⁵Porównanie 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

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+SITA vs PLC+MET+SITA na podstawie wyników badania Rodbard 2016

W badaniu *Rodbard 2016* po 26 tygodniach terapii, zmiana stężenia **HbA_{1c}**, zmiana stężenia **FPG**, zmiana **masy ciała**, zmiana **skurczowego ciśnienia krwi**, zmiana **rozkurczowego ciśnienia krwi** względem wartości początkowych była większa w grupie stosującej KAN+MET+SITA niż w grupie kontrolnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie KAN+MET+SITA osiągnął określone stężenie HbA_{1c} (<7,0% oraz <8,0%) w 26 tyg. w porównaniu z PLC + MET + SITA. Skuteczność KAN została również wykazana w zakresie wpływu na określone ciśnienie krwi zdefiniowane jako <140/90 mmHg oraz <130/80 mmHg.

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.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

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.

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

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

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

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

W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych, istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (KAN w dawce 100 mg i 300 mg) niż kontrolnej wystąpiła grzybica narządów płciowych ogółem (oba analizowane okresy obserwacji) oraz grzybica narządów płciowych u kobiet (52 tygodnie okresu

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

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 *Russell-Jones 2009*

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

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+SITA vs PLC+MET+SITA na podstawie wyników badania *Rodbard 2016*

W badaniu *Rodbard 2016* nie wystąpił żaden przypadek zgonu. Nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami chorych przyjmujących KAN+MET+SITA oraz PLC+MET+SITA w zakresie częstości występowania **zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz epizodów hipoglikemii (również 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 złamań niskoenergetycznych była większa w grupie KAN niż w grupie PLC, podobnie jako ryzyko amputacji palców / stóp / kończyn. Należy jednak podkreślić, iż ryzyko amputacji było największe wśród chorych, u których amputacja lub choroba naczyń obwodowych występowała w wywiadzie, a według danych przedstawionych przez autorów publikacji względne ryzyko amputacji w tych podgrupach chorych było zbliżone wśród chorych stosujących KAN i PLC.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z populacji docelowej 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 SGLT-2 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 z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, chorych z nadciśnieniem 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.

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 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 SGLT-2 (w tym KAN) lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) z badania *CVD-REAL* wskazują iż stosowanie inhibitorów SGLT-2 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 SGLT-2). Wykazano także iż stosowanie inhibitorów SGLT-2 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 I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

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.

Jak podkreślono w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Invokana®*, w badaniach klinicznych stwierdzano u chorych stosujących KAN zakażenia grzybicze narządów płciowych, co wynika ze zwiększonego wydzielania glukozy do moczu w mechanizmie hamowania SGLT-2 (kotransporter sodowo-glukozowy 2) przez KAN.

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

WNIOSKI

Częstość występowania cukrzycy na całym świecie gwałtownie rośnie. Staje się ona jedną z głównych przyczyn przedwczesnego zgonu chorych na całym świecie. 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.

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 SGLT-2. 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 analiz przedstawionych w niniejszym raporcie wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii KAN także u chorych z początkowym stężeniem HbA_{1c} >7%.

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.** Refundacja leku Invokana® w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię w leczeniu chorych z populacji docelowej, mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia, **a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań w tej grupie chorych.**

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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2 jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, 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.

Przeгляд 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 6.4.

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi;
- 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 URPLW MiPB (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 Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed);
- Embase;
- 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 leków⁶ (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.

⁶ 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

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 każdorazowo dwóch z sześciu analityków [redacted]

W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.4.2 i 3.5.2.

3.3. 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 2023].

W załączniku 13.10 przedstawiono wzory skal.

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

3.4.1. 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, 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 it – 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 docelowej⁷ (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 13.413.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.5.

3.4.2. 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.

⁷ Dotyczy tylko bazy *The U.S. National Institutes of Health*

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	Dorośli z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c >7,0% 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 Komentarz: w przypadku nie odnalezienia badań dla wnioskowanej populacji docelowej do analizy włączane będą badania dla szerszej populacji chorych	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. choroby uprzednio nieleczeni, Chorzy rasy azjatyckiej ⁸
Interwencja	<u>Kanagliflozyna</u> <u>dawkowana</u> <u>zgodnie z ChPL Invokana®</u> i stosowana w ramach <u>terapii 3-lekowej</u> z zastosowaniem następujących leków p/cukrzycowych: metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina bazowa, inhibitor DPP-4.	Inna niż wymieniona
Komparatory⁹	Komparatory obejmują co najmniej 3-lekowe terapie z zastosowaniem następujących leków p/cukrzycowych: metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina bazowa, inhibitor DPP-4. ¹⁰	Niezgodny z założonymi

⁸ 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

⁹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

¹⁰ Zgodnie z prośbą analityków AOTMiT w Analizie Klinicznej w ramach analizy dodatkowej przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny z empagliflozyną i dapagliflozyną w leczeniu cukrzycy (dla tych leków toczy się obecnie proces refundacyjny). Należy

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	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 referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <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 lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Komentarz:</p> <p>W przypadku odnalezienia publikacji dot. monoterapii i terapii skojarzonej KAN lub terapii skojarzonej z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 uwzględniane będą wyłącznie publikacje, w których wyodrębniono wyniki i przedstawiono wnioski dot. 3-lekowej terapii skojarzonej KAN.</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze (ang. <i>pooled analysis</i>)

jednak podkreślić, iż wymienione flozyny są w Polsce refundowane w leczeniu cukrzycy jedynie u chorych z HbA_{1c} ≥7,5%. Wnioskowana populacja chorych dla KAN obejmuje w rzeczywistości chorych z HbA_{1c} >7% i <7,5%, gdyż u chorych z HbA_{1c} ≥7,5% kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce. Oznacza to, że u chorych których rzeczywiście dotyczy przygotowywany wniosek refundacyjny inne flozyny nie są obecnie refundowane, a więc nie powinny stanowić komparatora dla KAN

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹¹) – 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 podgrup chorych kluczowych pod kątem rozpatrywanej populacji docelowej.	Niezgodne z założonymi
	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	Jak w bazach głównych.	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,

¹¹ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 207 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

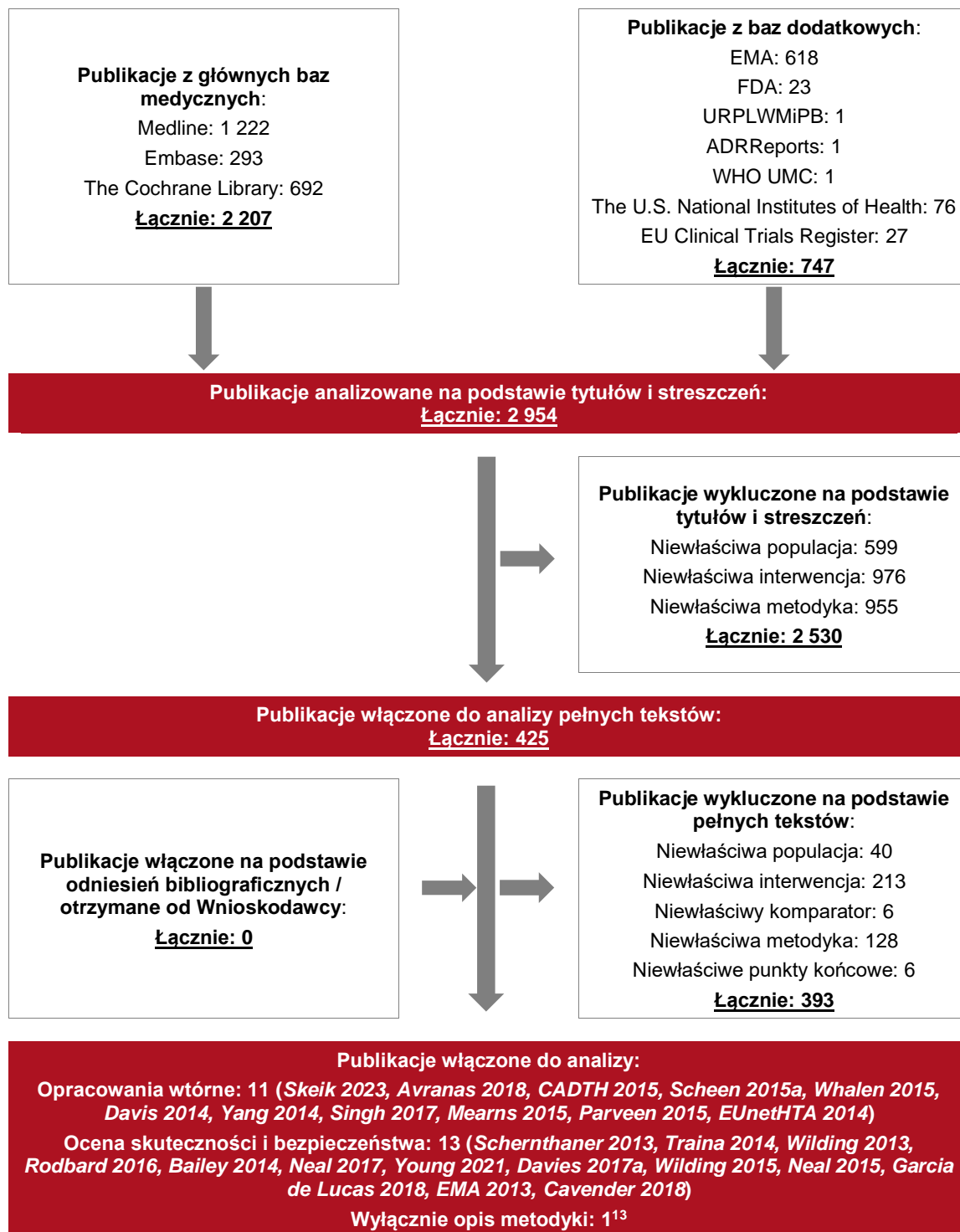
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 23 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 618 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 komunikat;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 publikację;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 32 publikacje.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹². 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 13.9.1.

¹² preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

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



¹³ W celu opisu metodyki badania CVD-REAL w rozdziale z charakterystyką badań włączonych uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Kosiborod 2017*

Ocena stosunku korzyści do zagrożeń: 2 (EMA 2013, RMP 2023)

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa: 6 (PRAC 2018a; dokument FDA 2023; ChPL Invokana®; komunikat URPLW MiPB z 2016 r.; dane ze strony internetowej ADRReports; dane ze strony internetowej WHO UMC)

Łącznie: 32¹⁴

3.4.3.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 10 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Odstąpiono jednak od opisu 6 przeglądów (*Avranas 2018, CADTH 2015, Scheen 2015a, Whalen 2015, Davis 2014, Yang 2014*), ponieważ przedstawiono w nich tylko pojedyncze wyniki dla terapii trójlekowej z KAN z badań pierwotnych, które włączone zostały do niniejszego raportu – badania *CANTATA-D2* i *CANTATA-MSU*, tj. wnioski z ww. badań zostały już uwzględnione w raporcie. Szczegółowo opisano natomiast 4 przeglądy systematyczne zawierające wyniki i wnioski dla KAN w terapii trójlekowej (*Singh 2017, Mearns 2015, Parveen 2015, EUnetHTA 2014*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, do kategorii IA zakwalifikowano przeglądy *Mearns 2015, EUnetHTA 2014*, natomiast przeglądy *Singh 2017 i Parveen 2015* zaklasyfikowano do kategorii IB. Na podstawie skali AMSTAR 2 dokonano także oceny jakości powyższych przeglądów. Wykazano, że charakteryzują się one bardzo niską jakością (szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 13.6).

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 ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki głównie dla terapii trójlekowej – skojarzenia KAN z MET oraz SU. W większości przeglądów stwierdzono, że terapia skojarzona KAN z MET oraz SU prowadzi do redukcji stężenia HbA_{1c} oraz redukcji nadmiernej masy ciała (zarówno w porównaniu z PLC, jak i aktywnymi komparatorami, takimi jak inhibitory SGLT-2 czy agoniści GLP-1). Dodatkowo, wykazano również, że stosowanie KAN w terapii trójlekowej może przyczyniać się do skuteczniejszego obniżenia skurczowego

¹⁴ Publikację *EMA 2013* uwzględniono w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa oraz w ocenie stosunku korzyści do zagrożeń;

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.21.2023.17.AKP z dnia 8 listopada 2023 r. analiza została uzupełniona o informacje zawarte w opracowaniu wtórnym *Skeik 2023*.

ciśnienia krwi w porównaniu z komparatorami (przeglądy systematyczne *Singh 2017*, *EUnetHTA 2014*).

W przeglądzie *Mearns 2015* oraz *EUnetHTA 2014* zwrócono uwagę, że 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.

Wyniki przeprowadzonych przeglądów wskazują, że KAN może stanowić skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u chorych wymagających terapii skojarzonej z MET oraz SU.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.21.2023.17.AKP z dnia 8 listopada 2023 r. analiza została uzupełniona o informacje zawarte w opracowaniu wtórnym *Skeik 2023*.

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przegląd *Skeik 2023* zakwalifikowano do kategorii IB.

Celem przeglądu *Skeik 2023* było przedstawienie danych literaturowych i podsumowanie zaleceń dotyczących roli leków SGLT-2 i GLP-1 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 z współistniejącymi chorobami układu krążenia, ze specjalnym uwzględnieniem chorych z chorobą tętnic obwodowych.

Przegląd *Skeik 2023* oceniono jako przegląd bardzo niskiej jakości według skali AMSTAR 2.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 13.6 i 13.7.

3.4.3.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono następujące badania randomizowane:

- *CANTATA-D2* (publikacja *Schernthaner 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);

- *CANTATA-MSU* (publikacja *Wilding 2013*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem PLC (placebo) +MET+SU;
- *Rodbard 2016*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo KAN+MET+SITA względem MET+SITA+PLC.

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 trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy (chorzy z HbA_{1c} >7%).

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.

Aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA_{1c} >7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym 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)¹⁵. 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 SGLT-2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*)¹⁶.

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, 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 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 $\geq 9,0\%$).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano także publikację do programu badawczego *CANVAS* (publikacja *Neal 2017*) wraz z suplementem, stanowiącą uzupełniające

¹⁵ Badania NCT01081834, NCT01106677, NCT01106625 i NCT01106690

¹⁶ 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)

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. Do raportu włączono także publikację do programu badawczego CANVAS, w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania KAN w skojarzeniu z insuliną (publikacja Neal 2015)¹⁷.

Ponadto do analizy włączono analizę *post hoc* do programu CANVAS, w której wyodrębniono wyniki w podgrupach w zależności od intensywności terapii oraz początkowego stężenia HbA_{1c} (publikacja Young 2021).

3.4.3.3. 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:

- 2 publikacje EMA [ChPL Invokana®, PRAC 2018a];
- 1 publikację FDA [FDA 2023];
- 1 komunikat URPLW MiPB;
- 1 wpis w bazie ADRReports;
- 1 wpis w bazie WHO UMC.

¹⁷ Zdecydowano o uwzględnieniu danych z tej publikacji (jako uzupełnienie danych z porównania pośredniego) gdyż nie odnaleziono badań dla terapii 3-lekowej KAN z insuliną spełniających kryteria włączenia do analizy. Celem tego badania częściowego było określenie wpływu kanagliflozyny (stosowanej w skojarzeniu z insuliną w dawce ≥ 20 j.m./dobę) na wyniki dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji dla 18-tygodniowego okresu obserwacji u chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii

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 2023 roku [RMP 2023].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą 1 zakończone (przerwane). Badanie opisano w tabeli znajdującej się w załączniku 13.3.

3.5. II etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ*, w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Invokana® stosowanego w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET, SU, inhibitorami DPP-4 i/lub insuliną należy wykonać porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktów leczniczych z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

W ramach I etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji nie odnaleziono badania randomizowanego umożliwiającego porównanie KAN stosowanej w ramach terapii trójlekowej względem MET+SU+insulina bazowa. Odnaleziono badanie randomizowane porównujące bezpośrednio KAN+MET+SU z SITA+MET+SU (badanie *CANTATA-D2*) oraz badanie randomizowane porównujące bezpośrednio KAN+MET+SU z 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 KAN stosowanej w ramach terapii trójlekowej vs MET+SU+insulina bazowa (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 stosowane w skojarzeniu z metforminą¹⁸). 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

¹⁸ Nie wprowadzono do strategii haseł dla drugiej terapii w skojarzeniu z którą powinna być stosowana insulina bazowa (tj. pochodne sulfonylomocznika). Miało to na celu zachowanie czułości wyszukiwania

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 deskrytory: ti, 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 deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4.

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Tabela 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 ¹⁹
Interwencja	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.
	Publikacje pełnotekstowe.	Abstrakty konferencyjne.

3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 398 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

¹⁹z 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

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 randomizowane otwarte / podwójnie zaślepienie²⁰ badanie kliniczne *Russell-Jones 2009*.

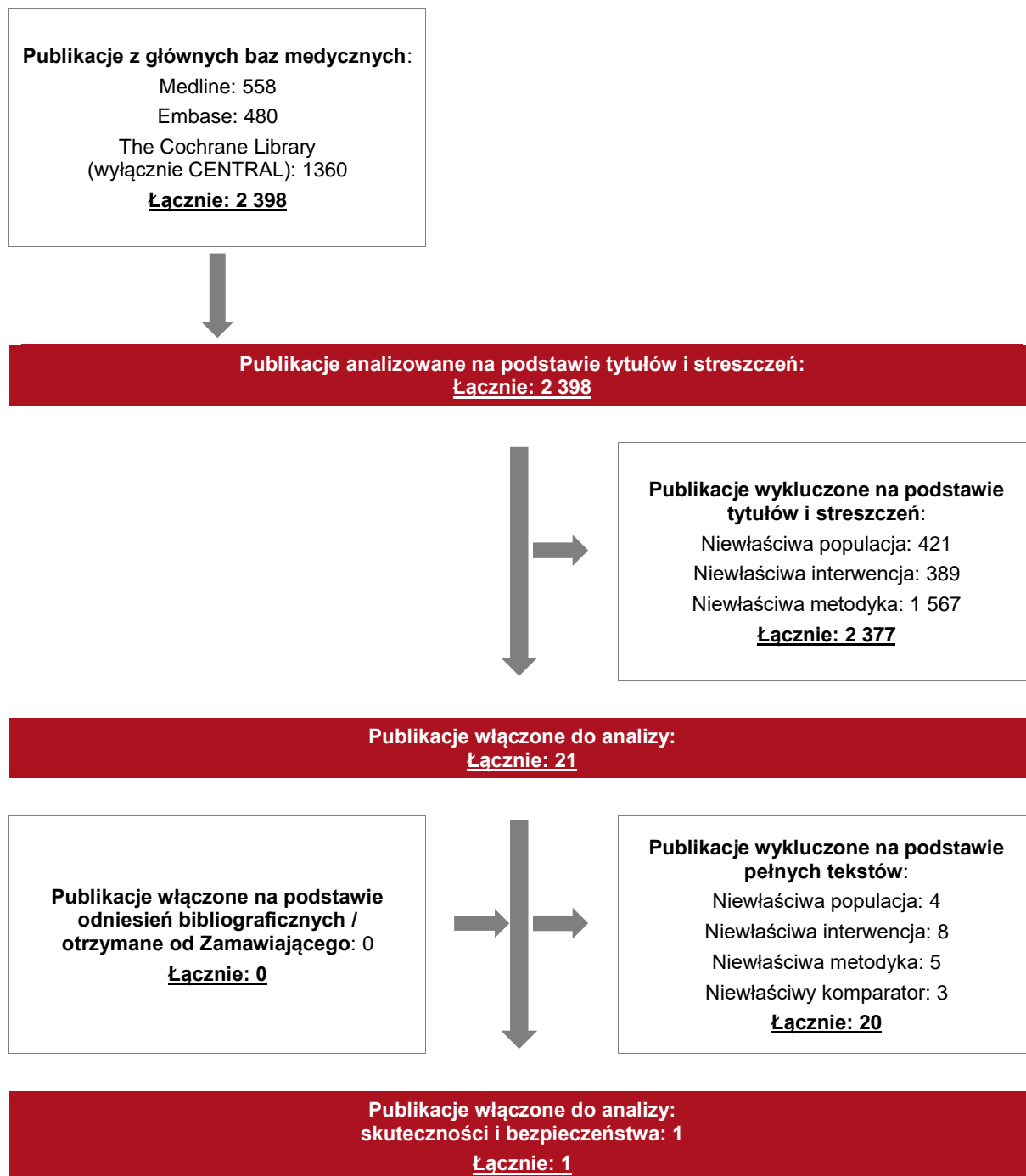
Celem badania *Russell-Jones 2009* była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LIR, InsGLAR i PLC, stosowanych w skojarzeniu z MET i pochodną sulfonilomocznika (glimepirydem). W raporcie przedstawiono z badania *Russell-Jones 2009* wyniki jedynie dla 2 grup tj. chorych otrzymujących InsGLR+MET+SU 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 13.9.2.

²⁰badanie 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



3.6. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Badania randomizowane

W I etapie analizy włączono trzy badania randomizowane, podwójnie zaślepienie 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*) oraz badanie *Rodbard 2016*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo KAN+MET+SITA względem PLC+MET+SITA. Ponadto w II etapie analizy włączono randomizowane badanie *Russell-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 sulfonylomocznika (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 *Russell-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 badaniach *CANTATA-MSU* i *Rodbard 2016* 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 *Russell-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. W badaniu *Rodbard 2016* chorzy w grupie badanej stosowali KAN w dawce 100 mg raz dziennie, jeśli chorzy spełniali wszystkie określone w badaniu kryteria, to w 6. tyg. zwiększano dawkę KAN do 300 mg. W grupie kontrolnej chorzy otrzymywali PLC. Ponadto chorzy w obydwu grupach otrzymywali MET w dawce ≥ 1 500 mg/dobę i SITA w dawce 100 mg/dobę. Z kolei, w badaniu *Russell-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 czterech badaniach uczestniczyli dorośli chorzy na cukrzycę typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią mimo stosowania przeciwcukrzycowej terapii doustnej (głównie MET i SU). W badaniach *CANTATA-D2*, *CANTATA-MSU* oraz *Rodbard 2016* uczestniczyli dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 ze stężeniem HbA_{1c} $\geq 7,0$ do $\leq 10,5\%$. Do badania *Russell-Jones 2009* włączano chorych z wyjściowym stężeniem HbA_{1c} $\geq 7,5$ do $\leq 10,0\%$ w przypadku monoterapii oraz $\geq 7,0$ do $\leq 10,5\%$ w przypadku stosowania terapii skojarzonej.

Liczebność populacji w 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. Liczba chorych ze stężeniem HbA_{1c} $< 8,0\%$ na początku badania wynosiła 185 (49,1%) w grupie KAN+MET+SU oraz 174 (46,0%) w grupie SITA+MET+SU. W badaniu *Rodbard 2016* liczebność populacji wynosiła 107 w grupie KAN oraz 106 w grupie PLC. Liczba chorych ze stężeniem HbA_{1c} $< 8,0\%$ na początku badania wynosiła 32 (29,9%) i 29 (27,4%), odpowiednio w grupie KAN i w grupie PLC. Natomiast liczebność w badaniu *Russell-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.

W badaniach *CANTATA-D2* oraz *CANTATA-MSU* przedstawiono wyniki dotyczące zmiany stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w podgrupach chorych z wyjściowym stężeniem HbA_{1c} <8,0%.

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy *post hoc* do badania *CANTATA-MSU* ze względu na obecność wyników w podgrupach w zależności od stężenia HbA_{1c} (publikacja *Bailey 2014*).

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} >7 % oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym 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 PLC²¹. 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 $\geq 9,0\%$) 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 KAN w dawce 100 mg, 834 chorych dla KAN w dawce 300 mg 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 SGLT-2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego, prospektywnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*).

²¹ Badania NCT01081834 (Stenlöf 2013), NCT01106677 (Lavalle-González 2013), NCT01106625 (Wilding 2013) i NCT01106690 (Forst 2014)

Do badania włączono dorosłych chorych na DM2 rozpoczynających leczenie inhibitorami SGLT-2 (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. W publikacji przedstawiono wyniki w podgrupie chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca.

W publikacji *Davies 2017a* dane oceniano m.in. w podgrupie chorych z DM2 z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (obecność ≥ 2 czynników ryzyka). Badanie włączono do niniejszej analizy ze względu na obecność wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa KAN w grupie chorych z DM2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ponadto, wyniki z badania *Davies 2017a* w podgrupie chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosujących KAN są spójne z wynikami chorych stosujących KAN w badaniu *CANTATA-D2*, dlatego też ze względu na brak dostępności wyższej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania KAN w analizowanej populacji zdecydowano się na włączenie do niniejszej analizy badania *CANTATA-D2*.

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*) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Badanie to miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności interwencji badanej względem kontrolnej (hipoteza *non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędnego 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.

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy *post hoc* do programu *CANVAS* ze względu na obecność wyników w podgrupach w zależności od intensywności terapii oraz stężenia HbA_{1c}

(publikacja Young 2021) oraz publikację Neal 2015, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo KAN w skojarzeniu z insuliną.

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.

W analizie *post hoc* do programu CANVAS przedstawiono wyniki dotyczące wpływu KAN na zdarzenia serowo-naczyniowe w zależności od wyjściowej intensywności leczenia DM2 (0-1 sposób leczenia, 2 sposoby leczenia, ≥3 sposoby leczenia, insulina), stężenia HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania (<7,0%, 7,0-7,5%, 7,5-8,0%, 8,0-8,5%, 8,5-9,0% i ≥9,0%) oraz czasu trwania DM2 (<10 lat, 10-16 lat i ≥16 lat).

Wstępną charakterystykę włączonych do analizy badań pierwotnych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 13.8).

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
CANTATA-D2	RCT, zaślepione (pojedynczo zaślepione – pierwsze 2 tyg. badania; podwójnie zaślepione – od 3 tyg. badania); IIA; <i>noninferiority</i>	Jadad: 5/5	Etap główny: 0.-52. tyg. Łącznie 52 tyg.	Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, poddani stałej terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika w maksymalnej lub prawie maksymalnej dawce.	Grupa badana KAN (300 mg) + MET+SU: N=377 (mITT) Grupa kontrolna SITA+MET+SU: N=378 (mITT)	<u>KAN (300 mg)+MET+SU</u> KAN podawana raz dziennie.	<u>SITA (100 mg)+MET+SU</u> SITA podawana raz dziennie.
						Leczenie wspomagające: w badaniu nie dopuszczano stosowania glikemicznej terapii ratunkowej.	
CANTATA-MSU	RCT, zaślepione (pojedynczo zaślepione – pierwsze 2 tyg. badania; podwójnie zaślepione – od 3 tyg. badania); IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Etap główny: 0.-26. tyg.; Etap przedłużony: 27.-52. tyg.; Łącznie 52 tyg.	Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, z niewystarczającą kontrolą glikemii ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$ do $\leq 10,5\%$) 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 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>	
<i>Rodbard 2016</i>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	26 tyg. (badanie składało się z 3-tyg. fazy leczenia wstępnego, w tym 1-tyg. okresu przesiewowego i 2-tyg. okresu wstępnego badania z pojedynczą ślepą próbą, następnie 26-tyg. fazy leczenia podwójnie zaślepieniego i 2-tyg. obserwacji chorych po leczeniu)	Dorośli (wiek 18-75 lat) chorzy na cukrzycę typu 2, z niewystarczającą kontrolą glikemii-HbA _{1c} ≥7,5% oraz ≤10,5% poddani stałej terapii skojarzonej z maksymalnymi lub prawie maksymalnymi skutecznymi dawkami metforminy i sitagliptyny.	<p>Grupa badana (KAN) N=107</p> <p>Grupa kontrolna (PLC) N=106</p>	KAN w dawce 100 mg raz dziennie	PLC
						<p>Uwagi: W 6. tyg. chorzy zwiększali dawkę kanagliflozyny ze 100 mg do 300 mg, jeśli spełniali wszystkie określone w badaniu kryteria.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy przyjmowali MET w dawce ≥1 500 mg/dobę i SITA 100 mg</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Russell-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 tydzień okresu obserwacji)	Dorośli, chorzy na cukrzycę typu 2., leczeni OGLA ²² 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 ²³ ≤45 kg/m ² , leczeni glimepyrydem (4 mg) i metforminą (2 g) przez co najmniej 3 tyg. oraz z FPG 7,5-12,8 mmol/l po 6. tyg. okresu wprowadzającego.	Grupa badana LIR + MET + SU: N=230 (ITT ²⁴) Grupa kontrolna InsGLAR + MET + SU: N=232 (ITT) Grupa kontrolna PLC + MET + SU: N=114 (ITT)	<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.	<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 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. <u>PLC</u> podawane było w objętościach

²² doustne leki obniżające stężenie glukozy

²³ wskaźnik masy ciała

²⁴ populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
							odpowiadających LIR.
						<p>Leczenie wspomagające: chorzy przyjmowali stałe dawki glimeprydu w dawce 4 mg dziennie oraz metforminy w dawce 2 g dziennie. Możliwa była redukcja dawki glimeprydu do 2 mg dziennie, jeśli wymagały tego występujące zdarzenia niepożądane lub hipoglikemia.</p>	
<i>Davies 2017a, Wilding 2015</i>	Analizy <i>post-hoc</i> w których przedstawiono łączną analizę danych z 4 randomizowanych badań klinicznych fazy III, kontrolowanych PLC ²⁵ ;	Jadad: 3/5	26 tyg.	Dorośli chorzy na DM2 z HbA _{1c} 7,0-10,5% ²⁶	<p>Grupa badana KAN (100 mg) w monoterapii lub skojarzonej N=833</p> <p>Grupa badana KAN (300 mg) w monoterapii lub</p>	KAN w dawce 100 mg/raz na dobę i KAN w dawce 300 mg/raz na dobę	PLC

²⁵ Badania NCT01081834, NCT01106677, NCT01106625 i NCT01106690

²⁶ 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 badania²⁶ (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
	IIA; <i>superiority</i>				terapii skojarzonej N=834 Grupa kontrolna PLC w monoterapii lub terapii skojarzonej N=646	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. Leczenie wspomagające: glikemiczną terapię ratunkową z zastosowaniem leków przeciwhiperglykemicznych, która była uzupełnieniem terapii podstawowej określonej w protokole, rozpoczęto stosując kryteria FPG określone w protokole	
CVD-REAL	Prospektywne, obserwacyjne, kohortowe III B; <i>superiority</i>	Skala NOS Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	b/d ²⁷	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 rozpoczynający leczenie inhibitorami SGLT-2 (kanagliflozyną, dapagliflozyną lub empagliflozyną) lub innymi GLD (dowolnym innym lekiem doustnym lub do wstrzykiwań)	Grupa badana N=154 528 Grupa kontrolna N=154 528 ²⁸	Rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT-2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna lub empagliflozyna)	Rozpoczęcie leczenia innymi GLD (dowolny inny lek doustny lub do wstrzykiwań)

²⁷ 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)

²⁸ 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
SITA-CANA	<p>Obserwacyjne, 1r, retrospektywne</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: n/o</p>	NICE: 8/8	26 tyg.	<p>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.</p>	N=50	<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 gliklazidem w dawce 60 mg/dobę.</p> <p>Podczas pierwszej wizyty sitagliptynę i pochodne sulfonilomocznika, (w stosownych przypadkach), zastąpiono kanagliflozyną 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 %).</p>	
Program badawczy CANVAS, Young 2021	<p>Zintegrowane dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych, międzynarodowych badań klinicznych (CANVAS i CANVAS-R) oraz analiza <i>post hoc</i> (Young 2021); IIA; <i>non-inferiority</i></p>	Jadad: 5/5	Średnia: 188,2 tyg.	<p>Chorzy na cukrzycę typu 2, ze stężeniem HbA_{1c} od 7,0% do ≤10,5% podczas badania przesiewowego, z podwyższonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej.</p>	<p>Grupa badana KAN N=5 795</p> <p>Grupa kontrolna PLC N=4 347</p>	<p><u>Uczestnicy badania CANVAS:</u> KAN w dawce 100 lub 300 mg.</p> <p><u>Uczestnicy badania CANVAS-R:</u> KAN, początkowo w dawce 100 mg na dobę, z ewentualnym zwiększeniem do 300 mg, począwszy od tygodnia 13.</p> <p>Łącznie 71,4% uczestników</p>	<u>PLC</u>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>badania CANVAS-R w grupie KAN dostało zwiększoną do 300 mg dawkę.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli otrzymać inne odpowiednie (stosowane wcześniej) terapie w celu regulowania stężenia cukru we krwi i ryzyka sercowo-naczyniowego (zgodnie z najlepszą praktyką danego ośrodka badawczego).</p>	
CANVAS Insulin Substudy (Neal 2015)	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	18 i 52 tyg.	Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, z niewystarczającą kontrolą glikemii- $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ (53 mmol/mol) oraz $\leq 10,5\%$ (91 mmol/mol) z podwyższonym ryzykiem chorób	<p>Grupa badana (KAN 300 mg) N=690</p> <p>Grupa badana (KAN 100 mg) N=692</p> <p>Grupa kontrolna PLC N=690</p>	KAN w dawce 300 mg lub 100 mg raz dziennie	PLC

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				sercowo-naczyniowych, którzy przyjmują stabilną terapię obniżającą stężenie glukozy, w tym INS.		Leczenie wspomagające: stabilne dawki leków obniżających stężenie glukozy (w tym INS). Stabilną dawkę INS zdefiniowano jako brak zmian w rodzaju (rodzajach) stosowanej INS i brak zmian o >15% w całkowitej dziennej dawce stosowanej INS (uśrednionej w czasie 1 tyg. w celu uwzględnienia zmienności z dnia na dzień). Stosowanie wszystkich innych terapii było określone zgodnie z najlepszymi praktykami i wprowadzane zgodnie z lokalnymi wytycznymi i zasadami przez cały okres badania.	

3.6.1. 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 CANTATA-D2, CANTATA-MSU, Russel Jones-2009, Davies 2017a, Wilding 2015, CVD-REAL, SITA-CANA, Rodbard 2016, Neal 2015, oraz programu badawczego CANVAS

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena skuteczności				
HbA_{1c}	<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>	Zmiana stężenia HbA _{1c} w 26. tyg. względem wartości początkowych stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Zmianę tę oceniano także w 52. tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy). Oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowe stężenie HbA _{1c} , tzn. wynoszące mniej niż 7,0% po 26 i 52 tygodniach leczenia.	Im mniejsze stężenie HbA _{1c} , tym mniejsze stężenie glukozy we krwi w czasie ostatnich 3 miesięcy a tym samym większa skuteczność leczenia. Im większy jest odsetek chorych osiągających docelowe stężenie HbA _{1c} , tym większa skuteczność leczenia.	Odsetek HbA _{1c} to wskaźnik wyrównania cukrzycy. Jego wartość odzwierciedla stężenia glukozy we krwi z ostatnich 3 miesięcy. Stężenie HbA _{1c} jest najlepszym wskaźnikiem oceny długoterminowej kontroli glikemii. Punkty końcowe dotyczące oceny HbA _{1c} traktowane są jako surogaty, jednak większość badań klinicznych u chorych na cukrzycę przedstawia wyniki dla tych punktów a nie punktów końcowych istotnych klinicznie. Według zaleceń EMA oznaczenie HbA _{1c} jest zaakceptowanym wskaźnikiem całkowitej, długoterminowej kontroli stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2023 r. ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA _{1c} powinien wynosić ≤7% lub 6,5%. 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 2023]. Zmiana stężenia HbA _{1c} o 0,5% uważana jest za istotną klinicznie [Lenters-Westra 2014].
	<i>CANTATA-D2 (Scherthaner 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 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>Russell-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.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Davies 2017a i Wilding 2015	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 (Davies 2017a) oraz w zależności od obecności poziomu HbA _{1c} w chwili rozpoczęcia badania oraz czasu trwania cukrzycy typu 2 (Wilding 2015).		
	SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	Główną badaną zmienną w badaniu SITA-CANA był odsetek chorych, którzy osiągnęli dobrą kontrolę glikemii (HbA _{1c} <7%) po 26 tygodniach leczenia. Oceniano także zmianę stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych.		
	Rodbard 2016	Zmiana stężenia HbA _{1c} w 26. tyg. względem wartości początkowych stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Oceniono również odsetek chorych którzy osiągnęli docelowe stężenie HbA _{1c} , tzn. HbA _{1c} <7,0% (drugorzędowy punkt końcowy) oraz HbA _{1c} <8,0% i HbA _{1c} >9,0% (dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe).		
	Neal 2015	Zmiana stężenia HbA _{1c} w 18. tyg. względem wartości początkowych stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. W badaniu oceniono także zmianę stężenia HbA _{1c} w 52. tyg. leczenia. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7,0% (53 mmol/mol) w 18. tyg. stanowił w badaniu drugorzędowy punkt końcowy. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7,0% oceniono również w 52. tyg. leczenia.		
FPG/FBG	CANTATA-MSU (Wilding 2013)	W badaniu oceniano zmianę FPG względem wartości początkowych po 26 i 52 tygodniach leczenia (drugorzędowy punkt końcowy).	Podwyższenie wartości FPG/FBG względem wartości początkowych	Punkty końcowe dotyczące oceny FPG/ FBG traktowane są jako surogaty, jednak większość badań klinicznych u chorych na

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>CANTATA-D2 (Scherthaner 2013)</i>	W badaniu oceniano zmianę FPG względem wartości początkowych po 52 tygodniach leczenia (drugorzędowy punkt końcowy).	oznacza mniejszą skuteczność leczenia.	cukrzycę przedstawia wyniki dla tych punktów. Zasadność oceny FPG w przypadku kontroli metabolicznej w cukrzycy jest dobrze udokumentowana i w opinii EMA powinna stanowić drugorzędowy punkt końcowy [EMA 2012]. Według PTD prawidłowa glikemia na czczo powinna zawierać się w zakresie 70-99 mg/dl [PTD 2023]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	<i>SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)</i>	W badaniu oceniano zmianę stężenia FPG po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.		
	<i>Rodbard 2016</i>	W badaniu oceniano zmianę stężenia FPG po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych (drugorzędowy punkt końcowy).		
	<i>Neal 2015</i>	W badaniu oceniano zmianę stężenia FPG w 18. tyg. leczenia względem wartości początkowych (drugorzędowy punkt końcowy). Zmianę stężenia FPG oceniono również w 52. tyg. leczenia.		
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 niezadowalającej 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).		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Masa ciała, BMI	<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>	W badaniu oceniano zmianę masy ciała względem wartości początkowych po 26 i 52 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).	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 odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	<i>CANTATA-D2 (Scherthaner 2013, Bailey 2014)</i>	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 <i>CANTATA-SU</i> 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.		
	<i>Russell-Jones 2009</i>	W badaniu oceniano zmianę masy ciała względem wartości początkowych po 26 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy).		
	<i>Davies 2017a</i>	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 (<i>Davies 2017a</i>).		
	<i>SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)</i>	W badaniu oceniano zmianę masy ciała, wskaźnika masy ciała i obwodu w pasie po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.		
	<i>Rodbard 2016</i>	W badaniu oceniano zmianę masy ciała po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych (drugorzędowy punkt końcowy).		
	<i>Neal 2015</i>	W badaniu oceniano zmianę masy ciała w 18. tyg. leczenia względem wartości początkowych (drugorzędowy punkt końcowy). Zmianę masy ciała oceniono również w 52. tyg. leczenia.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ciśnienie krwi i puls	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).	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-D2 (Schernthaner 2013, Bailey 2014)	W badaniu oceniano zmianę parametrów tj. skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz puls, względem wartości początkowych po 52 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy). W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano częstość występowania docelowego ciśnienia krwi wynoszącego <140/90; <140/80 i <130/80 mmHg.		
	Davies 2017a	W ramach łącznej analizy danych z 4 randomizowanych badań klinicznych oceniano zmianę skurczowego ciśnienia krwi 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 parametrów dotyczących ciśnienia krwi (skurczowe/ rozkurczowe) i pulsu po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.		
	Rodbard 2016	W badaniu oceniano zmianę parametrów dotyczących ciśnienia krwi (skurczowe) po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych (drugorzędowy punkt końcowy). Dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe oceniane w 26. tygodniu obejmowały zmianę rozkurczowego ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości początkowej oraz odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowe ciśnienie tętnicze tj. <140/90 mmHg i <130/80 mmHg.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Neal 2015</i>	W badaniu oceniano zmianę skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w 18. tyg. leczenia względem wartości początkowych (drugorzędowe punkty końcowe). Zmianę masy skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oceniono również w 52. tyg. leczenia.		
Stężenie lipidów i insuliny	<i>CANTATA-MSU (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).	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>CANTATA-D2 (Schernthaner 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 (Garcia de Lucas 2018)</i>	W badaniu oceniano zmianę parametrów dotyczących stężenia trójglicerydów i cholesterolu LDL/HDL po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.		
	<i>Rodbard 2016</i>	W badaniu oceniano zmianę parametrów dotyczących stężenia trójglicerydów i cholesterolu LDL/HDL, stosunku cholesterolu LDL do cholesterolu HDL i cholesterolu nie-HDL po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych (dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe).		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Neal 2015	W badaniu oceniano zmianę parametrów lipidowych (HDL, trójglicerydów, LDL, cholesterolu całkowitego, stosunku cholesterolu LDL do cholesterolu HDL i nie-HDL) w 18. tyg. leczenia względem wartości początkowych (drugorzędowe punkty końcowe). Zmianę parametrów lipidowych (HDL, trójglicerydów, LDL, cholesterolu całkowitego, stosunku cholesterolu LDL do cholesterolu HDL i nie-HDL) oceniono również w 52. tyg. leczenia.		
Terapia ratunkowa	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. - tydzień 6.); >13,3 mmol/l (tydzień 6.-12.); >11,1 mmol/l (tydzień 12.-26.) oraz gdy HbA _{1c} wynosiło >8,0% po 26. tygodniu.		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]
Wskaźniki jakości związane z cukrzycą	CANTATA-D2 (Bailey 2014)	W ramach analizy <i>post-hoc</i> analizowano występowanie złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą tj.: <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.	
Parametry dotyczące funkcjonowania nerek	SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	W badaniu analizowano wpływ leku na parametry dotyczące funkcjonowania nerek tj. kreatynina w	Im wartości parametrów oceny funkcjonowania nerek są bliższe wartościom prawidłowym tym większa skuteczność leczenia.	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).

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		surowicy, GFR, CKD-EPI ²⁹ , kwas moczowy, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu.		Albuminuria i eGFR stanowią niezależne predyktory ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nerkowego u chorych na cukrzycę [PTD 2023].
Ryzyko naczyniowe		Oceniano parametr pozwalający oszacować ryzyko naczyniowe na podstawie wzoru Framingham dla populacji hiszpańskiej (Girona Heart Registry).	Im niższy wskaźnik REGICOR (<i>Registre Gironi' del COR (Girona Heart Registry)</i>) 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 ³⁰	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 ³¹	CANTATA-D2 (Traina 2014)	W badaniu analizowano wpływ masy ciała na satysfakcję związaną ze stanem zdrowia fizycznego i	Poprawę wyniku definiowano jako	Satysfakcja związaną ze stanem zdrowia fizycznego i emocjonalnego jest ważnym

²⁹ wzór powstały w ramach współpracy w zakresie przewlekłej epidemiologii chorób nerek służący do wyznaczania eGFR

³⁰ Kwestionariusz służący do oceny wpływu masy ciała na jakość życia

³¹ kwestionariusz który służy do oceny aktualnej satysfakcji ze stanu zdrowia

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>emocjonalnego na podstawie wyników kwestionariusza CHES-Q. Zadowolenie z masy ciała jest powiązane z bardziej pozytywnymi zachowaniami zdrowotnymi i 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 („Zgadzam 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>przyznanie oceny „Zgadzam się” lub „Zdecydowanie się zgadzam” co najmniej 1 dodatkowej pozycji kwestionariusza w porównaniu do wyniku początkowego. Im większa częstość występowania poprawy tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>punktem końcowym w przypadku chorych na cukrzycę typu 2. Dlatego też punkt ten jest istotny klinicznie.</p>
Ocena bezpieczeństwa				
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</p>	<p>Bezpieczeństwo oceniano na podstawie analizy zdarzeń niepożądanych, wyników testów laboratoryjnych, pomiarów parametrów życiowych, badań fizykalnych, samodzielnych pomiarów stężenia</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>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. 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>Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] 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;</p>	<p>do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <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. <p>W badaniu analizowano parametry związane z funkcjonowaniem nerek tj. stężenie BUN (azot mocznikowy we krwi), wskaźnik eGFR, stężenie kwasu moczowego.</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano na podstawie analizy zdarzeń niepożądanych, wyników testów laboratoryjnych, pomiarów parametrów życiowych,</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>badan fizykalnych 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.</p>		
	<p><i>CANTATA-D2 (Scherthaner 2013)</i></p>	<p>Bezpieczeństwo oceniano na podstawie analizy zdarzeń niepożądanych, wyników testów laboratoryjnych, pomiarów parametrów życiowych, badan 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.</p>		
	<p><i>Russell-Jones 2009</i></p>	<p>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.</p>		
	<p><i>Davies 2017a i Wilding 2015</i></p>	<p>W ramach łącznej analizy danych z 4 randomizowanych badan klinicznych oceniano</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem; <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane. <p>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</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		rozpoczęcia badania oraz czasu trwania cukrzycy typu 2 (<i>Wilding 2015</i>).		
	CVD-REAL	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, stosujących inhibitory SGLT-2 (w tym KAN) lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD).		
	SITA-CANA (<i>Garcia de Lucas 2018</i>)	W badaniu analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych.		
	Program CANVAS (<i>publikacja Neal 2017, Young 2021</i>)	<p>W ramach programu oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji; • zdarzenia niepożądane ciężkie i inne niż ciężkie (m.in. zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania: zdarzenia dotyczące złamań (w tym złamań niskoenergetycznych w ramach pierwszorzędowej analizy), amputacji palców / stóp / kończyn, zakażeń grzybiczych narządów płciowych, zapalenia trzustki, nowotworów złośliwych, nadwrażliwości na światło, kwasicy ketonowej czy incydentów 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</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności nerek (złożony punkt końcowy).</p> <p>Zgon z powodów sercowo-naczyniowych definiowano jako zgon m.in. z powodu ostrego zawału serca, nagły zgon z powodu choroby serca, zgon z powodu niewydolności serca, zgon z powodu udaru.</p> <p>W programie oceniano także 40%-ową redukcję eGFR (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>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Rodbard 2016</i>	W badaniu bezpieczeństwo i tolerancję leczenia oceniano na podstawie zdarzeń niepożądanych, wyników testów laboratoryjnych i pomiarów parametrów życiowych.		
	<i>Neal 2015</i>	W badaniu bezpieczeństwo oceniono na podstawie zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (zakażenia grzybicze narządów płciowych u kobiet i mężczyzn, zakażenia górnych i dolnych dróg moczowych, a także złamania i nadwrażliwość na światło).		
Epizody hipoglikemii	<i>CANTATA-MSU (Wilding 2013, EMA 2013)</i>	W badaniu oceniano udokumentowane epizody hipoglikemii oraz epizody hipoglikemii o ciężkim nasileniu po 52 i 104 tyg. badania (drugorzędowy punkt końcowy). Analizowano także biochemicznie udokumentowaną hipoglikemię oraz 1, 2 oraz ≥ 3 udokumentowane epizody hipoglikemii. 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).	Im mniejsza częstość występowania epizodów hipoglikemii, tym większe bezpieczeństwo leczenia i mniejsze ryzyko rozwoju powikłań.	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 [Stargardt 2009]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
		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		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		współwystępującymi objawami lub bez) oraz epizody o ciężkim nasileniu (tj. wymagające pomocy innej osoby lub powodujące napad drgawkowy lub utratę świadomości).		
	<i>CANTATA-D2 (Scherthaner 2013)</i>	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.		
	<i>Russell-Jones 2009</i>	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. 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).		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)</i>	W badaniu oceniano częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii według definicji Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego.		
	<i>Rodbard 2016</i>	W badaniu oceniano częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii (tj. jednoczesnego pomiaru stężenia glukozy z palca lub w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l (≤ 70 mg/dl) z objawami lub bez objawów lub epizodów hipoglikemii o ciężkim nasileniu (tj. wymagających pomocy innej osoby lub skutkujących drgawkami lub utratą przytomności)).		
	<i>Neal 2015</i>	Epizody hipoglikemii zdefiniowano jako udokumentowane biochemicznie jednoczesne pomiary stężenia glukozy w krwi lub w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l, niezależnie od występujących objawów hipoglikemii. Epizody hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia (tj. wymagające pomocy innej osoby lub skutkujące drgawkami/utratą przytomności) były również zgłaszane.		

3.7. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *CANTATA-D2*, *CANTATA-MSU*, *Rodbard 2016*, *Russell-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 13.10.

W związku z zastosowaniem w badaniach *CANTATA-D2*, *CANTATA-MSU*, *Rodbard 2016* oraz w programie *CANVAS* (w tym w badaniu *Neal 2015*) 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 *Russell-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 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-D2, CANTATA-MSU, badania Russell-Jones 2009 wg zaleceń Cochrane cz.1

Domena	CANTATA-D2	Ryzyko błędu	CANTATA-MSU	Ryzyko błędu	Russell-Jones 2009	Ryzyko błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)						
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	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 ³² .	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. allocation concealment)	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
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)						
Zaślepienie uczestników badania oraz	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacze i lokalny personel zatrudniony przez sponsora byli zaślepieni podczas	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacze i lokalny personel	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie dla LIR i PLC; dla InsGLAR brak zaślepienia,	Wysokie ryzyko błędu

³² test tolerancji glukozy z zastosowaniem posiłku mieszanego

Domena	CANTATA-D2	Ryzyko błędu	CANTATA-MSU	Ryzyko błędu	Russell-Jones 2009	Ryzyko błędu
badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	przydzielania leczenia oraz pobieraniu próbek moczu na glikozurię do momentu ostatecznego zamknięcia bazy danych. Kapsułki PLC przypominały wyglądem badany lek.		zatrudniony przez sponsora byli zaślepieni aż do etapu przedłużonego badania. Kapsułki PLC przypominały wyglądem badany lek.		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.	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badacze byli zaślepieni podczas przydzielania leczenia oraz pobieraniu próbek moczu na glikozurię do momentu ostatecznego zamknięcia bazy danych. Po randomizacji wszystkie wartości HbA _{1c} i FPG oraz pomiary glukozy w teście FS-MMTT zostały zaślepienie w stosunku do ośrodków badawczych, chyba że wartości HbA _{1c} /FPG spełniały kryteria do przerwania leczenia.	Niskie ryzyko błędu	Badacze byli zaślepieni podczas przydzielania leczenia oraz pobieraniu próbek moczu na glikozurię do momentu ostatecznego zamknięcia bazy danych. Po randomizacji wszystkie wartości HbA _{1c} i FPG zostały zaślepienie w stosunku do ośrodków badawczych, chyba że spełniały kryteria do przerwania leczenia.	Niskie ryzyko błędu	Badacze, uczestnicy oraz monitorzy byli zaślepieni pod względem statusu terapii (LIR i PLC) przez cały czas trwania badania. Zaślepienie, 6-cyfrowe kody przypisane każdemu z uczestników zostały zabezpieczone elektronicznie i były dostępne dla badaczy, afiliowanych i międzynarodowych pracowników ds. bezpieczeństwa produktu lub innych odpowiednich stron, które mogły mieć potrzebę złamania	Wysokie ryzyko błędu

Domena	CANTATA-D2	Ryzyko błędu	CANTATA-MSU	Ryzyko błędu	Russell-Jones 2009	Ryzyko błędu
					kodu, np. dla celów bezpieczeństwa lub regulacyjnych. Dla InsGLAR brak zaślepienia.	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)						
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. <i>other bias</i>)						
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań analizowanych w ramach publikacji *Davies 2017a* i *Wilding 2015*, badania *Rodbard 2016*, badania *Neal 2015* oraz programu badawczego *CANVAS* wg zaleceń Cochrane cz.2

Domena	Badania analizowane w ramach publikacji <i>Davies 2017a</i> i <i>Wilding 2015</i>	Ryzyko błędu	Program CANVAS	Ryzyko błędu	<i>Rodbard 2016</i>	Ryzyko błędu	<i>CANVAS Insulin Substudy (Neal 2015)</i>	Ryzyko błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)								
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	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	Randomizacja w stosunku 1: 1 do grupy KAN lub PLC przy użyciu wygenerowanego komputerowo schematu randomizacji przygotowanego przez sponsora lub pod jego nadzorem przed rozpoczęciem badania. Randomizacja zrównoważona przy użyciu bloków permutowanych i stratyfikowana według wartości HbA _{1c} w badaniu przesiewowym (HbA _{1c} <8,0 lub ≥8,0%)	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja centralna przy użyciu losowo permutowanych bloków, ze stratyfikacją według stosowania podstawowej terapii obniżającej stężenie glukozy podczas badań przesiewowych (tj. INS, INS+MET lub INS + jakikolwiek inny środek obniżający stężenie glukozy) w stosunku 1: 1: 1 do grup KAN 300 mg, KAN 100 mg lub PLC.	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	Za pomocą IVRS. Sponsor badania przygotował wygenerowany	Niskie ryzyko błędu	Wygenerowany komputerowo schemat randomizacji przygotowano	Niskie ryzyko błędu	Interaktywny system odpowiedzi głosowej lub interaktywny	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badania analizowane w ramach publikacji Davies 2017a i Wilding 2015	Ryzyko błędu	Program CANVAS	Ryzyko błędu	Rodbard 2016	Ryzyko błędu	CANVAS Insulin Substudy (Neal 2015)	Ryzyko błędu
			komputerowo plan randomizacji.		przez sponsora lub pod jego nadzorem przed rozpoczęciem badania		system odpowiedzi internetowej. Randomizacja na podstawie wygenerowanego komputerowo harmonogramu przygotowanego przez sponsora badania.	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)								
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	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 terapeutycznych do czasu zakończenia badania. PLC podawane w badaniu odpowiadało KAN.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie – PLC zostało dopasowane do badanej interwencji	Niskie ryzyko błędu	Badane substancje dostarczone w identycznych blistrach zawierających KAN lub PLC. Wszyscy uczestnicy i cały personel badawczy pozostali zaślepieni na indywidualny przydział leczenia.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)								
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona	W każdym badaniu chorzy, ośrodki badawcze, sponsor i miejscowy personel sponsor pozostali	Niskie ryzyko błędu	Uczestnicy oraz cały personel byli nieświadomi przydziału chorych do poszczególnych	Niskie ryzyko błędu	HbA _{1c} były maskowane przed ośrodkami badawczymi i sponsorem, chyba	Niskie ryzyko błędu	Wszyscy uczestnicy i cały personel badawczy pozostali	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badania analizowane w ramach publikacji Davies 2017a i Wilding 2015	Ryzyko błędu	Program CANVAS	Ryzyko błędu	Rodbard 2016	Ryzyko błędu	CANVAS Insulin Substudy (Neal 2015)	Ryzyko błędu
dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	zaślepieni do 26 tyg. badania. Po randomizacji wartości HbA _{1c} i FPG były zaślepione dla ośrodków badawczych, chyba że spełniono kryteria dotyczące zastosowania glikemicznej terapii ratunkowej.		opcji terapeutycznych do czasu zakończenia badania.		że wartość FPG spełniała określone kryteria glikemii wymagające przerwania badania		zaślepieni na indywidualny przydział leczenia.	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)								
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)	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	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)								
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badania analizowane w ramach publikacji <i>Davies 2017a</i> i <i>Wilding 2015</i>	Ryzyko błędu	Program CANVAS	Ryzyko błędu	<i>Rodbard 2016</i>	Ryzyko błędu	<i>CANVAS Insulin Substudy (Neal 2015)</i>	Ryzyko błędu
			przedstawiono by wyników.		przedstawiono by wyników.		przedstawiono by wyników.	
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)								
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

3.8. Ocena homogeniczności

Z uwagi na brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio, w niniejszym raporcie ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN w ramach terapii 3-lekowej vs InsGLAR+MET+SU została przeprowadzona na podstawie wyników porównania pośredniego danych z badania *CANTATA-MSU* i badania *Russell-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 *Russell-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 *Russell-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 *Russell-Jones 2009*), niektórych punktów końcowych (brak spójnych definicji), a także zaślepienia (w badaniu *Russell-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 Russell-Jones 2009

Cecha		Porównywane badania					Homo- geniczność
		Badanie CANTATA-MSU			Badanie Russell-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) ³³ [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

³³ odchylenie standardowe

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

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
	Zaślepienie	Tak, podwójne			Podwójne zaślepienie dla PLC. Dla InsGLAR brak zaślepienia. Metformina i glimepryd również były podawane bez zaślepienia.		Średnia
	Liczba ośrodków	85 ośrodków			107 ośrodków		Wysoka
	Ocena w skali Jadad	5/5			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

3.9. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona każdorazowo przez 2 z 6 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 3.5.2 i 3.4.2;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.11);
- w badaniu *Neal 2015* zastosowano testowanie hierarchiczne w związku z tym w ekstrakcji skuteczności odstąpiono od samodzielnych obliczeń, przedstawiono tylko wyniki dostępne w publikacji i na ich podstawie określono istotność statystyczną różnic między grupami. W przypadku wyników w 52. tygodniu leczenia autorzy publikacji odstąpili od określania IS i podawania p-wartości, gdyż badanie to nie zostało zaprojektowane do oceny IS w 52. tygodniu. Samodzielne obliczenia wykonano w ekstrakcji bezpieczeństwa z badania *Neal 2015*;
- w badaniu *Rodbard 2016* w przypadku podania przez autorów publikacji wyników zarówno w postaci średniej, jak i mediany, ekstrahowano średnią.

3.10. 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-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 *Russell-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).

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 wykazanie 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-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 została wykonana przez autorów badania metodą MMRM (metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym).

Porównanie pośrednie wyników z badania *CANTATA-MSU* i badania *Russell-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.

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.

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.

4. Ocena skuteczności

4.1. 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 Scherthner 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.

4.1.1. Stężenie HbA_{1c}

4.1.1.1. 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 9.
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

4.1.1.2. 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 10.
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 (Scherthaner 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 (Scherthaner 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*

4.1.2. 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 11.
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

4.1.3. 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 12.
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

4.1.4. Masa ciała i BMI

4.1.4.1. 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 13.
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

4.1.4.2. 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 14.
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*

4.1.5. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu

4.1.5.1. 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 15.

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

4.1.5.2. 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 16.
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*

4.1.6. Parametry dotyczące stężenia lipidów

4.1.6.1. 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 17.
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)

4.1.6.2. 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 18.
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			
CANTATA-D2 (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*

4.1.7. 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 19.
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*

4.1.8. 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 20.
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)	

4.1.9. 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 21.
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)	

4.2. 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.

4.2.1. Stężenie HbA_{1c}

4.2.1.1. 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 22.
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 23.
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)

4.2.1.2. 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 24.

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 25.

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

4.2.2. 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 26.
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 27.
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

4.2.3. 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 28.
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 29.
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

4.2.4. 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 30.
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 31.
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

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 32.

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 33.
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

4.2.6. 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 34.
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 35.
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)

4.2.7. 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 36.

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 37.

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

4.3. Ocena skuteczności KAN+MET+SITA vs PLC+MET+SITA na podstawie wyników badania *Rodbard 2016*

Ocenę skuteczności w ramach porównania KAN+MET+SITA vs PLC+MET+SITA przedstawiono na podstawie wyników badania *Rodbard 2016*. Przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tygodni.

Wyniki przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

- stężenie HbA_{1c};
- zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych;
- masa ciała i BMI;
- parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu;
- parametry dotyczące stężenia lipidów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.3.1. Stężenie HbA_{1c}

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

W 26. tygodniu wykazano istotną statystycznie przewagę kanagliflozyny pod kątem redukcji stężenia HbA_{1c} względem schematu bez KAN. Zmiana stężenia HbA_{1c} stanowiła w badaniu *Rodbard 2016* pierwszorzędowy punkt końcowy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 38.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych

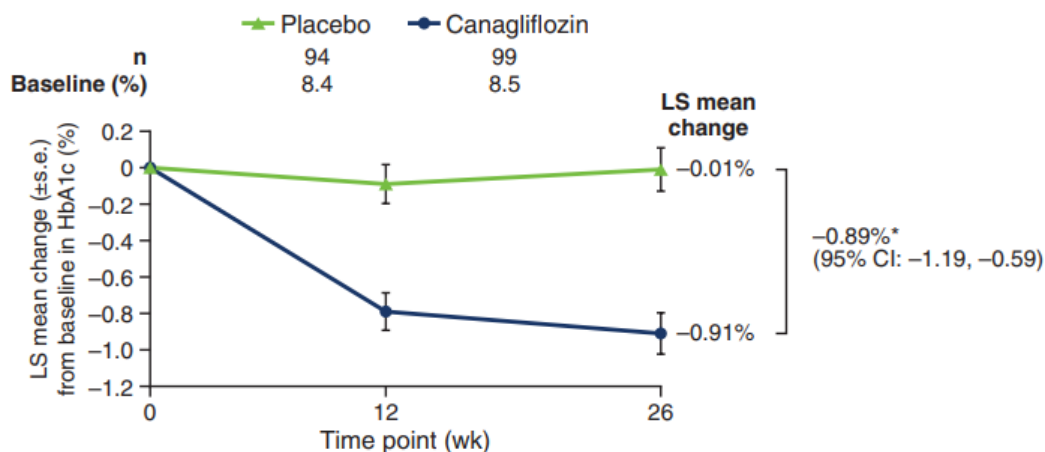
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja mITT								
Rodbard 2016	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	-0,91 (b/d)	99	-0,01 (b/d)	94	-0,89 (-1,19; -0,59)	TAK p<0,001

*wartość podana przez autorów publikacji

W grupie KAN+MET+SITA największe obniżenie stężenia HbA_{1c} zaobserwowano w 12. tygodniu, z dodatkowym niewielkim spadkiem do 26. tygodnia obserwacji. W grupie PLC+MET+SITA nie zaobserwowano zauważalnych zmian stężenia HbA_{1c} w czasie.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 3.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w czasie 26 tygodni



Źródło: Rodbard 2016

*p<0,001 względem schematu bez KAN

4.3.1.2. Określone stężenie HbA_{1c}

Większy odsetek chorych osiągnął stężenie HbA_{1c} <7,0% oraz HbA_{1c} <8,0% w 26. tygodniu leczenia w grupie KAN+MET+SITA w porównaniu z PLC+MET+SITA (odpowiednio 32,3% vs 12,2% oraz 70,8% vs 39,0%). Dodatkowo w 26. tygodniu stężenie HbA_{1c} >9,0% raportowano

rzadziej w grupie KAN+MET+SITA w porównaniu z PLC+MET+SITA (odpowiednio 11,5% vs 23,2%). Wyniki były istotne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

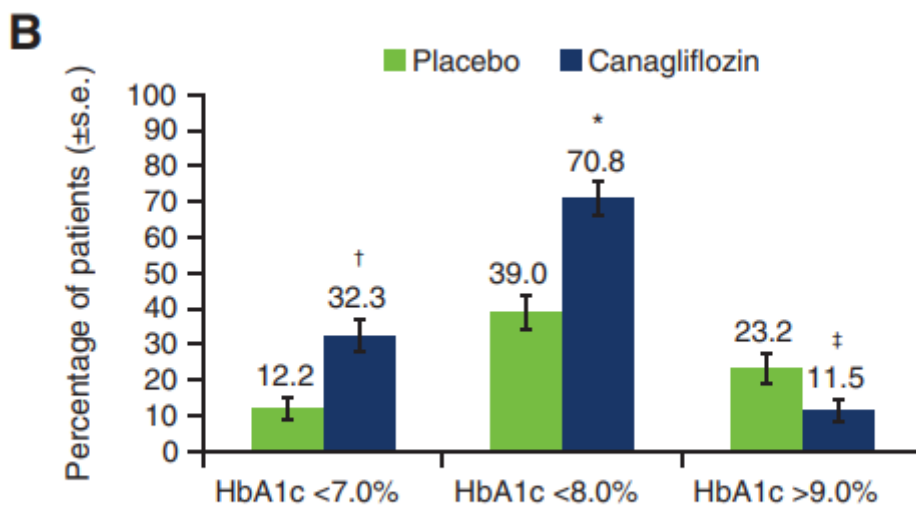
Tabela 39.
Częstość występowania określonego stężenia HbA_{1c}

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+ SITA		OR (95% CI)*	IS*
			n (%)**	N	n (%)**	N		
Rodbard 2016	HbA _{1c} <7%	26 tyg.	b/d (32,3)	b/d	b/d (12,2)	b/d	4,5 (1,9; 10,9)	TAK p=0,001
	HbA _{1c} <8%		b/d (70,8)		b/d (39,0)		5,6 (2,7; 11,4)	TAK p<0,001
	HbA _{1c} >9%		b/d (11,5)		b/d (23,2)		0,3 (0,1; 0,6)	TAK p=0,002

* wartość podana przez autorów publikacji

Rysunek 4.

Częstość występowania HbA_{1c} <7,0%, <8,0% i >9,0% w 26. tygodniu



Źródło: *Rodbard 2016*

*p<0,001 względem schematu bez KAN

[†]p=0,001 względem schematu bez KAN

[‡]p=0,002 względem schematu bez KAN

4.3.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych

Leczenie KAN+MET+SITA było związane z istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia FPG w porównaniu PLC+MET+SITA. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych stanowiła w badaniu *Rodbard 2016* drugorzędowy punkt końcowy.

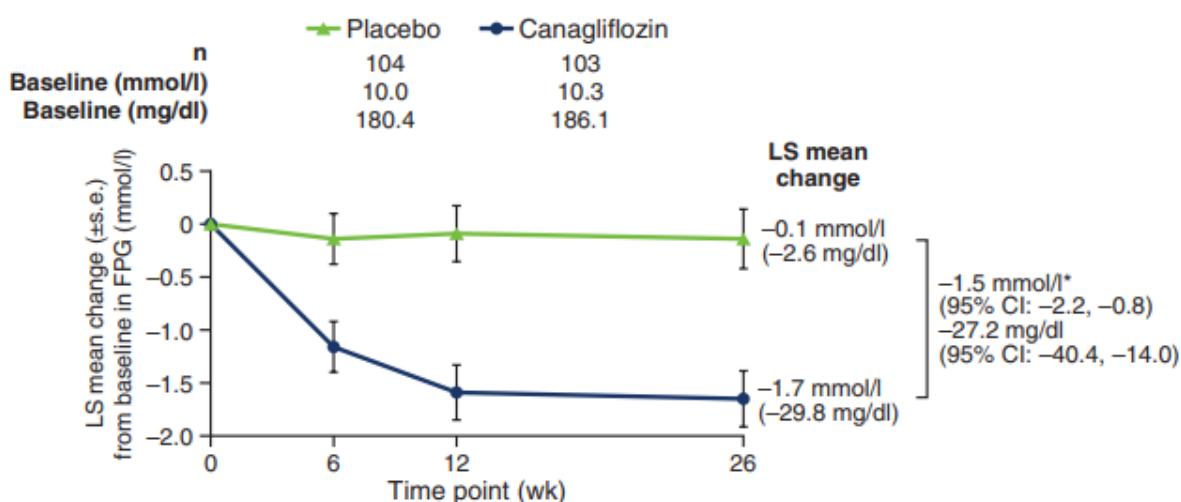
Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Rodbard 2016	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mmol/l]	26 tyg.	-1,7 (b/d)	103	-0,1 (b/d)	104	-1,5 (-2,2; -0,8)	TAK p<0,001
	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl]		-29,8 (b/d)	103	-2,6 (b/d)	104	-27,2 (-40,4; -14,0)	TAK

*wartość podana przez autorów publikacji

Rysunek 5.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych w czasie 26 tygodni



Źródło: Rodbard 2016

*p<0,001 względem schematu bez KAN

4.3.3. Masa ciała i BMI

4.3.3.1. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

W okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni, raportowano wyższą zmianę masy ciała względem wartości początkowych w grupie KAN+MET+SITA w porównaniu z grupą PLC+MET+SITA. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej w przypadku zmiany procentowej.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 41.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

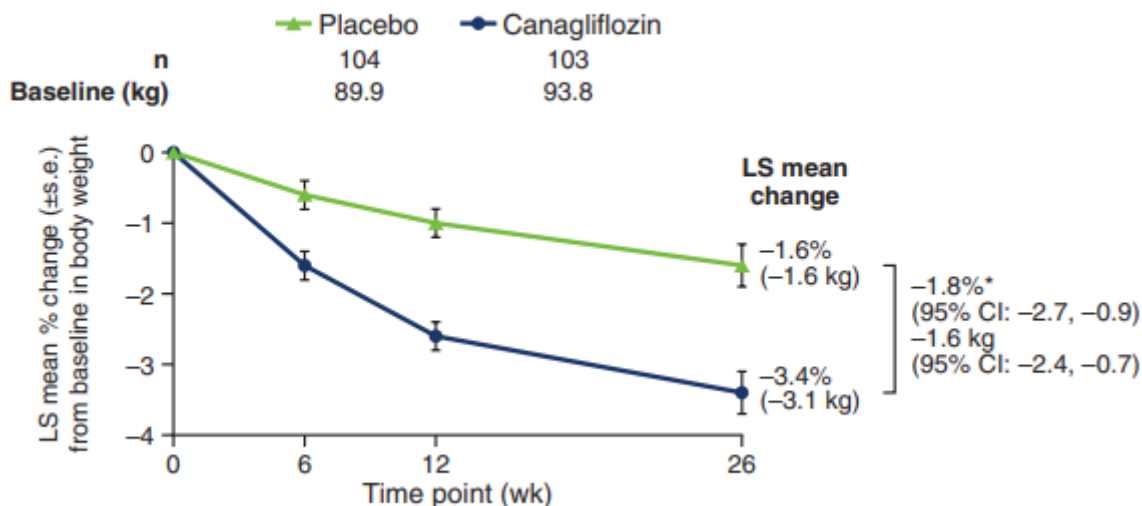
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja ogółem								
Rodbard 2016	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	-3,4 (b/d)	103	-1,6 (b/d)	104	-1,8 (-2,7; -0,9)	TAK p<0,001
	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]		-3,1 (b/d)	103	-1,6 (b/d)	104	-1,6 (-2,4; -0,7)	TAK

*wartość podana przez autorów publikacji

Wzorzec redukcji masy ciała w czasie był podobny w obu grupach leczenia, bez widocznego *plateau* w 26. tygodniu, obserwowano wyższą redukcję w przypadku KAN+MET+SITA niż PLC+MET+SITA.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 6.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych w czasie 26 tygodni



Źródło: Rodbard 2016

*p<0,001 względem schematu bez KAN

4.3.4. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu

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

W 26 tygodniu obserwowano istotne statystycznie obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w grupie KAN+MET+SITA w porównaniu z PLC+MET+SITA. Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego wynosiła odpowiednio -3,3 i -0,2 mmHg w grupie KAN+MET+SITA i w grupie PLC+MET+SITA. Wynik był istotny statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.

Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Rodbard 2016	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	26 tyg.	-5,8 (b/d)	103	0,1 (b/d)	104	-5,9 (-8,8; -2,9)	TAK p<0,001
	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]		-3,3 (b/d)	103	-0,2 (b/d)	104	-3,1 (b/d)^	TAK p=0,002

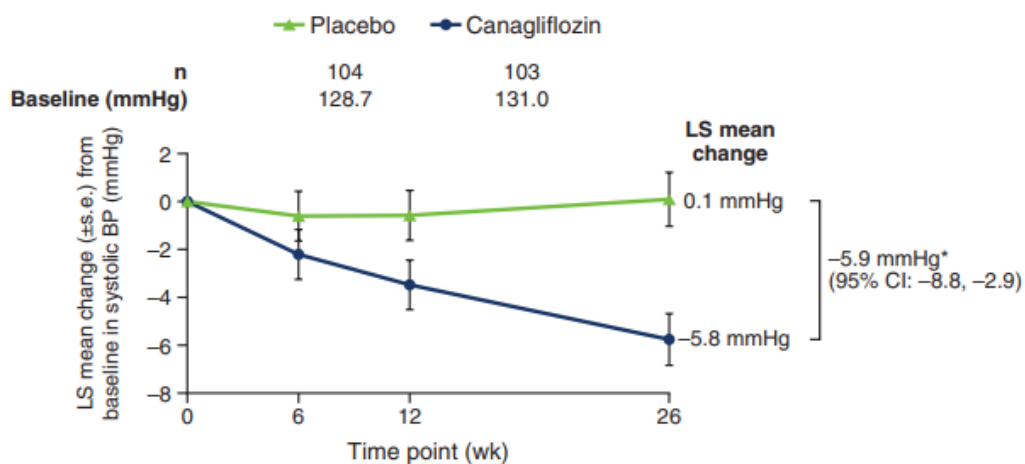
*wartość podana przez autorów publikacji

^obliczone samodzielnie

W grupie KAN+MET+SITA w czasie 26 tygodniu obserwowano postępujący i stały spadek skurczowego ciśnienia tętniczego, bez wystąpienia *plateau*. W grupie PLC+MET+SITA nie zaobserwowano zauważalnej zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego w czasie.

Szczegóły na wykresie poniżej.

Rysunek 7.
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości początkowych w czasie 26 tygodni



Źródło: Rodbard 2016

*p<0,001 względem schematu bez KAN

4.3.4.2. Określone ciśnienie krwi

W grupie KAN+MET+SITA istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych osiągnął ciśnienie krwi <140/90 mmHg oraz <130/80 mmHg w porównaniu z grupą PLC+MET+SITA.

W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 43.
Częstość występowania określonego ciśnienia krwi

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		OR (95% CI)*	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Rodbard 2016	Ciśnienie krwi <140/90 mmHg	26 tyg.	b/d (86,5)	103	b/d (78,3)	104	2,8 (1,2; 6,5)	TAK
	Ciśnienie krwi <130/80 mmHg		b/d (54,2)		b/d (32,5)		3,6 (1,7; 7,5)	TAK

*wartość podana przez autorów publikacji

4.3.5. Parametry dotyczące stężenia lipidów

4.3.5.1. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych

W 26. tygodniu badania zaobserwowano większe zmiany stężenia cholesterolu LDL i HDL w grupie KAN+MET+SITA w porównaniu z grupą PLC+MET+SITA (odpowiednio średnia zmiana LS: 15,0% vs 7,2% oraz 5,4% vs 2,5%).

W grupie KAN+MET+SITA raportowano niższą zmianę stężenia trójglicerydów w porównaniu do grupy PLC+MET+SITA (9,8% vs 14,8%). Zmiany stężenia cholesterolu innego niż HDL były podobne w obu grupach.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych³⁴

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Rodbard 2016	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [%]	26 tyg.	9,8 (5,3)	100	14,8 (5,3)	95	-5,0 (-18,8; 8,8)*	NIE**
	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [mmol/l]		0,08 (0,15)	100	0,34 (0,15)	95	-0,26 (b/d)^	n/o
	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [mg/dl]		6,8 (13,0)	100	29,9 (13,1)	95	-23,1 (b/d)^	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [%]		15,0 (4,4)	100	7,2 (4,4)	95	7,8 (-3,6; 19,2)*	NIE**
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mmol/l]		0,20 (0,07)	100	0,06 (0,07)	95	0,14 (b/d)^	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mg/dl]		7,8 (2,7)	100	2,1 (2,7)	95	5,7 (b/d)^	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [%]		5,4 (1,7)	100	2,5 (1,7)	96	2,9 (-1,4; 7,2)*	NIE**
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [mmol/l]		0,04 (0,02)	100	0,02 (0,02)	96	0,02 (b/d)^	n/o

³⁴ Zmiany parametrów dotyczących stężenia lipidów analizowano za pomocą ANCOVA z brakującymi danymi imputowanymi za pomocą imputacji LOCF (ang. *last observation carried forward*); do analizy procentowej zmiany trójglicerydów zastosowano metody nieparametryczne, biorąc pod uwagę skośny rozkład danych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [mg/dl]		1,5 (0,7)	100	0,6 (0,7)	96	0,9 (b/d)^	n/o
	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [%]		13,1 (5,1)	95	7,8 (5,1)	89	5,3 (-8,1; 18,7)*	NIE**
	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych		0,08 (0,07)	95	0,05 (0,07)	89	0,03 (b/d)^	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [%]		9,2 (3,0)	100	8,6 (3,1)	95	0,6 (-7,4; 8,5)*	NIE**
	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [mmol/l]		0,22 (0,09)	100	0,17 (0,09)	95	0,05 (b/d)^	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [mg/dl]		8,5 (3,3)	100	6,8 (3,3)	95	1,7 (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)

4.4. Ocena skuteczności KAN + INS vs PLC+INS na podstawie wyników badania *Neal 2015*

Ocenę skuteczności w ramach porównania KAN+INS vs PLC+INS przedstawiono na podstawie wyników badania *Neal 2015*³⁵. Przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 18 oraz 52 tygodnie.

Wyniki przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

pierwszorzędowe:

- zmiana stężenia HbA_{1c};

drugorzędowe:

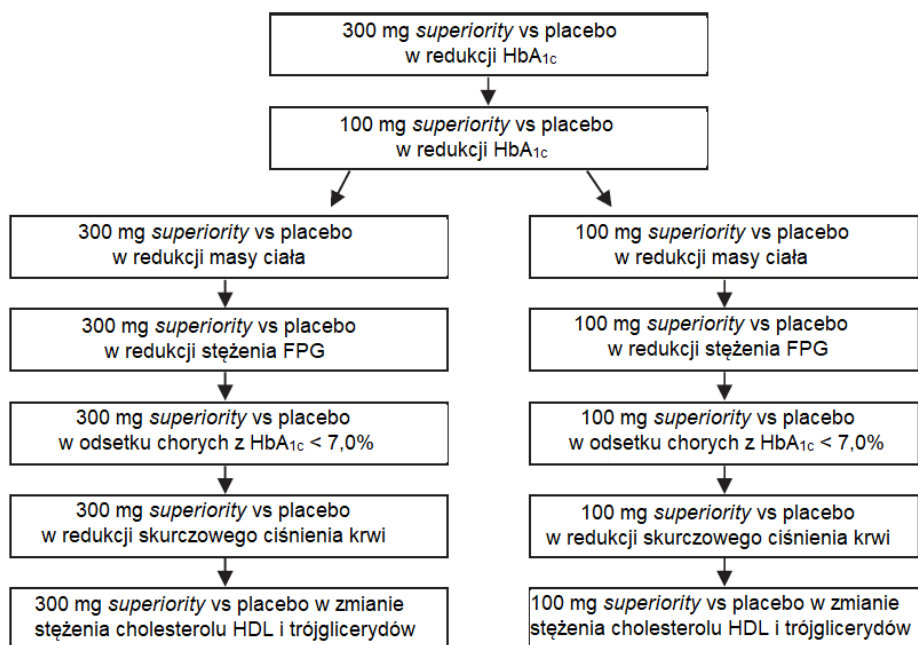
- zmiana stężenia FPG;
- odsetek chorych z HbA_{1c} < 7,0%;
- masa ciała;
- parametry dotyczące ciśnienia krwi;
- parametry dotyczące stężenia lipidów.

Badanie *Neal 2015* stanowiło badanie dodatkowe, będące częścią programu *CANVAS*.

Zgodnie z protokołem programu *CANVAS*, w badaniach dodatkowych zastosowano testowanie hierarchiczne zgodnie ze schematem przedstawionym poniżej.

³⁵ Zdecydowano o uwzględnieniu danych z tej publikacji (jako uzupełnienie danych z porównania pośredniego) gdyż nie odnaleziono badań dla terapii 3-lekowej KAN z insuliną spełniających kryteria włączenia do analizy. Celem tego badania cząstkowego było określenie wpływu kanagliflozyny (stosowanej w skojarzeniu z insuliną w dawce ≥ 20 j.m./dobę) na wyniki dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji dla 18-tygodniowego okresu obserwacji u chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii

Rysunek 8.
Testowanie hierarchiczne w badaniach dodatkowych programu CANVAS



Źródło: protokół do badania CANVAS

W publikacji głównej *Neal 2015* podano informację, że przeprowadzono testowanie hierarchiczne dla następujących punktów końcowych ocenianych w 18 tyg.:

- zmiana stężenia HbA_{1c};
- zmiana masy ciała;
- zmiana stężenia FPG;
- odsetek chorych z HbA_{1c} < 7,0%;
- zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL³⁶.

W ramach niniejszej analizy skuteczności zdecydowano o przedstawieniu wyników z publikacji głównej *Neal 2015*. Wyniki przedstawiono w populacji chorych otrzymujących ≥ 20 j.m. insuliny na dobę. Wyniki skuteczności dla 18 tyg. przedstawiono dla populacji chorych

³⁶ W protokole do programu CANVAS podano, że wskazany powyżej schemat testowania odnosi się do badań cząstkowych w ramach programu CANVAS (m.in. *Neal 2015*), ale na schemacie wymieniono więcej punktów końcowych testowanych hierarchicznie niż w publikacji *Neal 2015*; nie zidentyfikowano przyczyn tej rozbieżności

niewymagających terapii ratunkowej, natomiast wyniki dla 52 tyg. dla populacji chorych bez względu na konieczność zastosowania terapii ratunkowej. W przypadku dodatkowych danych zawartych w suplemencie do badania *Neal 2015* (wyniki skuteczności dla 18 tyg. dla populacji chorych bez względu na konieczność zastosowania terapii ratunkowej oraz wyniki dla chorych stosujących insulinę w dowolnej dawce) zdecydowano o przedstawieniu ich w załączniku niniejszej analizy, gdyż były one spójne z wynikami w głównej części publikacji i nie zmieniały wniosków z badania (załącznik 13.1). W załączniku 13.1 przedstawiono również analizę dla zmiany stężenia HbA_{1c} w 52 tyg. uwzględniającą podgrupy chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.4.1. Stężenie HbA_{1c}

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

Średnia zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w 18 tyg. leczenia dla obu rozpatrywanych dawek KAN (100 mg oraz 300 mg) była większa niż w grupie kontrolnej. W 18. tygodniu leczenia różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Zbliżoną redukcję stężenia HbA_{1c} względem schematu bez KAN zaobserwowano również w 52 tyg. leczenia KAN w dawce 100 oraz 300 mg.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 45.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN 100 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+INS		PLC + INS		LSMD (95% CI)*	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja mITT								
Neal 2015	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	-0,62 (-0,69; -0,54)	TAK; p<0,001
		52 tyg.	-0,55 (b/d)	664	0,03 (b/d)	639	-0,58 (-0,68; -0,48)	n/o
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [mmol/mol]	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	-6,8 (-7,5; -5,9)	n/o
		52 tyg.	-6,0 (b/d)	664	0,3 (b/d)	639	-6,3 (-7,4; -5,2)	n/o

*wartość podana przez autorów publikacji

Tabela 46.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN 300 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+INS		PLC + INS		LSMD (95% CI)*	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja mITT								
Neal 2015	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	-0,73 (-0,81; -0,65)	TAK; p<0,001
		52 tyg.	-0,69 (b/d)	664	0,03 (b/d)	639	-0,73 (-0,83; -0,63)	n/o

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+INS		PLC + INS		LSMD (95% CI)*	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [mmol/mol]	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	-8,0 (-8,9; -7,1)	n/o
		52 tyg.	-7,5 (b/d)	664	0,3 (b/d)	639	-8,0 (-9,1; -6,9)	n/o

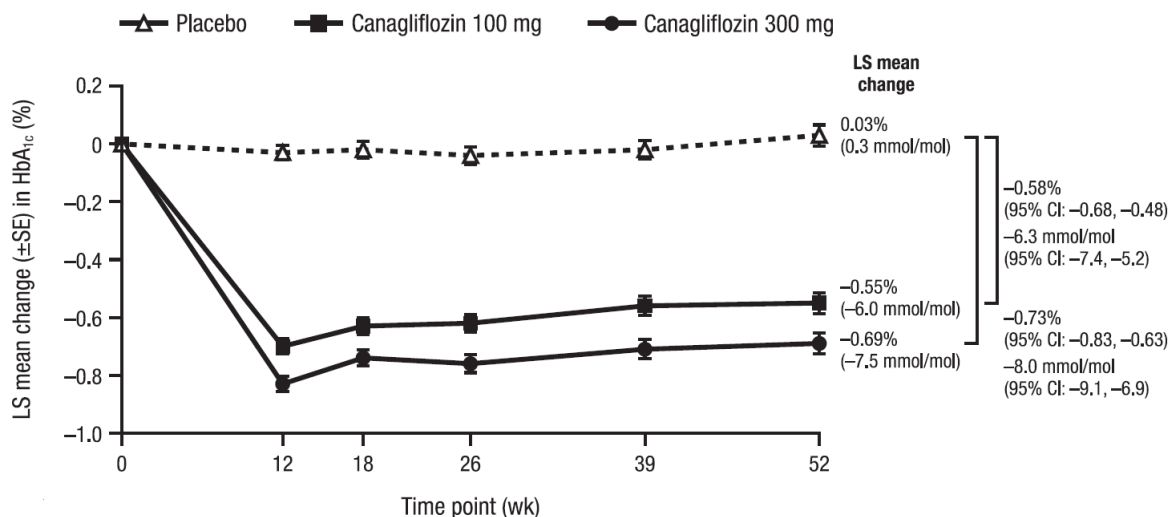
*wartość podana przez autorów publikacji

Zarówno w grupie KAN (100 mg) + INS jak i KAN (300 mg) + INS największe obniżenie stężenia HbA_{1c} zaobserwowano w 12. tygodniu leczenia. Do 52 tyg. wartość stężenia HbA_{1c} utrzymywała się na relatywnie niezmiennym poziomie. W grupie PLC+INS nie zaobserwowano zauważalnych zmian stężenia HbA_{1c} w czasie.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 9.

Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w czasie 52 tygodni



Źródło: Neal 2015

4.4.1.2. Określone stężenie HbA_{1c}

Dla obu rozpatrywanych dawek KAN (100 mg i 300 mg), częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0% (53 mmol/mol) w 18 tyg. była istotnie statystycznie większa niż grupie kontrolnej.

Podobne efekty leczenia KAN raportowano dla omawianego punktu końcowego w 52 tyg. (zarówno dla dawki KAN 100 mg jak i 300 mg).

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 47.

Częstość występowania określonego stężenia HbA_{1c} – KAN 100 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+INS		PLC+INS		Różnica (95% CI)	IS*
			n (%)**	N	n (%)**	N		
Populacja mITT								
Neal 2015	HbA _{1c} <7,0%	18 tyg.	131 (19,8)	661	53 (8,3)	636	11,5 (7,6; 15,4)	TAK; p<0,001
		52 tyg.	154 (23,2)	664	63 (9,9)	639	13,3 (9,3; 17,4)	n/o

*wartość podana przez autorów publikacji;

**wartości n obliczono na podstawie % podanych w publikacji, a następnie ponownie przeliczono %.

Tabela 48.

Częstość występowania określonego stężenia HbA_{1c} – KAN 300 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+INS		PLC+INS		Różnica (95% CI)	IS*
			n (%)**	N	n (%)**	N		
Populacja mITT								
Neal 2015	HbA _{1c} <7,0%	18 tyg.	170 (25,8)	660	53 (8,3)	636	17,4 (13,3; 21,5)	TAK; p<0,001
		52 tyg.	190 (28,6)	664	63 (9,9)	639	18,7 (14,5; 23,0)	n/o

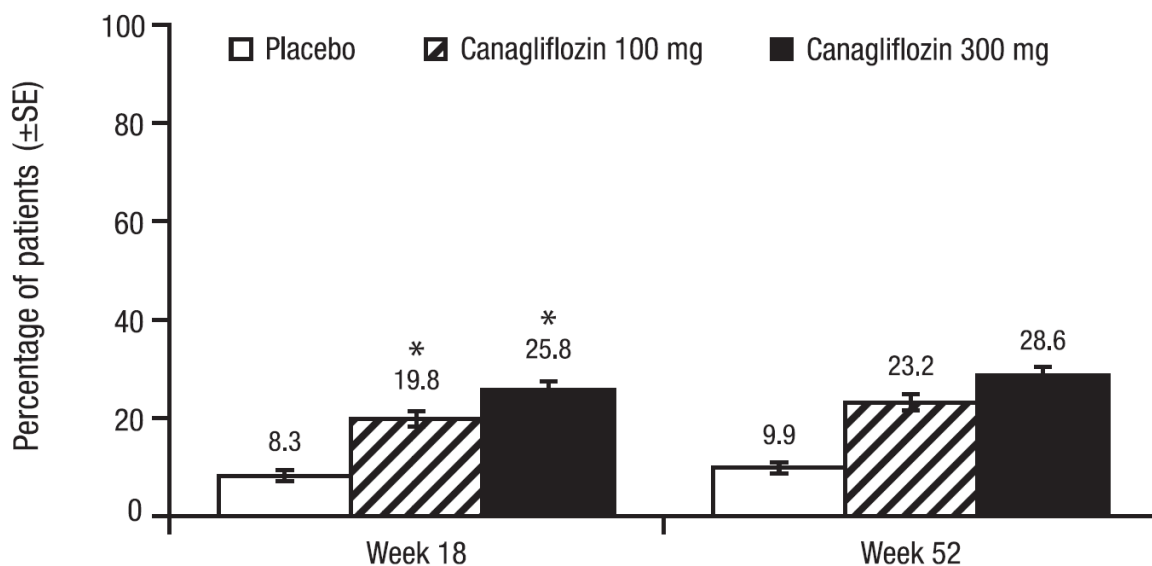
*wartość podana przez autorów publikacji;

**wartości n obliczono na podstawie % podanych w publikacji

Największy odsetek chorych osiągnął docelowe stężenie HbA_{1c} < 7,0% w 52 tyg. leczenia KAN w dawce 300 mg (28,6% chorych). Zarówno w grupie chorych leczonych KAN w dawce 100 mg + INS, jak i KAN w dawce 300 mg + INS, odsetek chorych z docelową wartością HbA_{1c} był większy w 52 tyg. w porównaniu z PLC + INS w 18 tyg. leczenia.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 10.
Częstość występowania HbA_{1c}<7,0% w 18. i 52. tygodniu



Źródło: Neal 2015

*p<0,001 względem schematu bez KAN

4.4.2. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych

W badaniu nastąpiła istotna statystycznie redukcja stężenia FPG w 18 tyg. leczenia KAN względem wartości początkowych, na korzyść interwencji badanej. Statystycznie istotne różnice względem schematu bez KAN raportowano zarówno dla dawki KAN 100 mg, jak i 300 mg.

Większą różnicę w zmianie stężenia FPG między grupami na korzyść interwencji badanej zaobserwowano również w 52 tyg. leczenia (zarówno dla dawki 100 mg jak i 300 mg).

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 49.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN 100 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg) + INS		PLC + INS		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja mITT								
Neal 2015	Zmiana stężenia FPG względem wartości	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	-1,2 (-1,4; -0,9)	TAK; p<0,001

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg) + INS		PLC + INS		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	początkowych [mmol/l]	52 tyg.	b/d	664	b/d	639	-1,1 (-1,4; -0,9)	n/o

*wartość podana przez autorów publikacji

Tabela 50.

Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN 300 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) + INS		PLC + INS		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja mITT								
Neal 2015	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mmol/l]	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	-1,6 (-1,8; -1,3)	TAK; p<0,001
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	-1,5 (-1,7; -1,2)	n/o

*wartość podana przez autorów publikacji

4.4.3. Masa ciała

4.4.3.1. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

Leczenie KAN w dawce 100 mg było związane z istotną statystycznie redukcją masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną w 18 tyg. Podobne wyniki zaobserwowano również w 52 tyg. leczenia.

KAN w dawce 300 mg również wykazała istotną statystycznie przewagę nad placebo w 18 tyg. leczenia. Badana interwencja w dawce 300 mg była skuteczna w zakresie zmniejszenia masy ciała także w 52 tyg. leczenia.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 51.

Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN 100 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg) + INS		PLC + INS		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja mITT								
Neal 2015	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	-1,9 (-2,2; -1,6)	TAK; p<0,001
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	-2,8 (-3,3; -2,4)	n/o

*wartość podana przez autorów publikacji

Tabela 52.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN 300 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) + INS		PLC + INS		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja mITT								
Neal 2015	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	-2,4 (-2,7; -2,1)	TAK; p<0,001
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	-3,5 (-3,9; -3,0)	n/o

*wartość podana przez autorów publikacji

4.4.4. Parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu

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

KAN zarówno w dawce 100, jak i 300 mg względem schematu bez KAN wykazała skuteczność w obniżeniu skurczowego ciśnienia krwi zarówno w 18. jak i 52 tyg. leczenia.

Różnice między grupami w zakresie zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi były mniejsze niż dla skurczowego ciśnienia krwi w obydwu okresach obserwacji.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 53.
Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN 100 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg) + INS		PLC + INS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja mITT								
Neal 2015	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	-2,3 (-3,7; -1,0)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	-3,1 (-4,6; -1,7)	n/o
	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	-1,0 (-1,8; -0,2)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	-1,2 (-2,0; -0,3)	n/o

Tabela 54.

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg) + INS		PLC + INS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Populacja mITT								
Neal 2015	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	-4,1 (-5,5; -2,8)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	-6,2 (-7,7; -4,8)	n/o
	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	-1,7 (-2,5; -0,9)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	-2,4 (-3,2; -1,5)	n/o

4.4.5. Parametry dotyczące stężenia lipidów

KAN w dawce 100 mg + INS wykazała skuteczność w zakresie zwiększenia stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z INS w 52. tyg. leczenia. Z kolei KAN w dawce 300 mg zwiększyła stężenie cholesterolu HDL zarówno w 18., jak i 52. tyg. leczenia.

KAN w obydwu dawkach powodowała zwiększenie stężenia cholesterolu LDL w 18., jak i 52. tyg. leczenia, jednak nie raportowano zauważalnej zmiany wskaźnika cholesterolu LDL/HDL dla obydwu okresów obserwacji i dawek.

W przypadku redukcji stężenia trójglicerydów najwyższą skuteczność wykazała KAN w dawce 300 mg w 52. tyg. leczenia.

W przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących stężenia lipidów, większą skuteczność raportowano dla KAN w wyższej dawce (300 mg).

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 55.

Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN 100 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg) + INS		PLC+INS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Neal 2015	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	-1,0 (-5,5; 3,4)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	-1,6 (-6,5; 3,3)	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [%]*	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	5,5 (-0,9; 11,9)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	3,5 (-2,0; 8,9)	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	1,1 (-0,8; 3,0)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	2,3 (0,5; 4,1)	n/o
	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	4,0 (-2,5; 10,4)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	1,1 (-4,6; 6,8)	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	1,0 (-1,6; 3,6)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	1,8 (-1,3; 4,9)	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	661	b/d	636	1,1 (-0,7; 3,0)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	1,6 (-0,5; 3,7)	n/o

* Dane odstające u 2 chorych zostały wykluczone z analiz dla 52. tyg.; różnice (95% CI) względem schematu bez KAN dla KAN w dawce 100 i 300 mg z uwzględnieniem wartości odstających: LDL, odpowiednio 16,7% (0,3; 33,0) oraz 7,4% (-9,1; 23,8); LDL/HDL, odpowiednio 11,2% (-2,2; 24,7) oraz 0,8% (-12,7; 14,3).

Tabela 56.

Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN 300 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) + INS		PLC+INS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Neal 2015	Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	-2,7 (-7,1; 1,8)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	-5,6 (-10,5; -0,7)	n/o

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) + INS		PLC+INS		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [%]*	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	4,9 (-1,5; 11,3)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	6,8 (1,3; 12,2)	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	4,5 (2,6; 6,4)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	5,0 (3,3; 6,8)	n/o
	Zmiana wskaźnika cholesterolu LDL/HDL względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	0,4 (-6,0; 6,8)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	0,7 (-5,0; 6,4)	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu innego niż HDL względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	2,2 (-0,4; 4,8)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	2,7 (-0,5; 5,7)	n/o
	Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych [%]	18 tyg.	b/d	660	b/d	636	2,8 (0,9; 4,7)	n/o
		52 tyg.	b/d	664	b/d	639	3,1 (1,0; 5,2)	n/o

* Dane odstające u 2 chorych zostały wykluczone z analiz dla 52. tyg.; różnice (95% CI) względem schematu bez KAN dla KAN w dawce 100 i 300 mg z uwzględnieniem wartości odstających: LDL, odpowiednio 16,7% (0,3; 33,0) oraz 7,4% (-9,1; 23,8); LDL/HDL, odpowiednio 11,2% (-2,2; 24,7) oraz 0,8% (-12,7; 14,3).

4.5. 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 *Russell-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.

4.5.1. Stężenie HbA_{1c}

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 57.

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

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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**wartość SE odczytana z wykresu

Tabela 58.

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

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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**wartość SE odczytana z wykresu

4.5.1.2.

Docelowe stężenie HbA_{1c}

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

W tabelach poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 59.

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

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

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

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

Tabela 60.

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

Punkt końcowy	Badanie <i>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</i>					Badanie <i>Russell-Jones 2009</i>					Wynik porównania pośredniego	
	KAN (300 mg)+MET+SU		PLC+MET+SU		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

4.5.2. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 61.

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

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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**obliczone na podstawie wartości SEM wskazanej przez autorów badania

***MD na podstawie obliczeń własnych

Tabela 62.

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

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

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**obliczone na podstawie wartości SEM wskazanej przez autorów badania

***MD na podstawie obliczeń własnych

4.6. 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.

4.6.1. Stężenie HbA_{1c}

4.6.1.1. 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 63.
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

4.6.1.2. 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 64.
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 ³⁷								
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} [%]	26 tyg.	b/d	14	b/d	14	-1,1 (0,22)**	TAK p <0,005

³⁷ W podgrupie chorych leczonych gliklazidem na początku badania wystąpił spadek stężenia HbA_{1c} o 0,91% względem wartości początkowej.

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	względem wartości początkowych							

*p-wartość podana w publikacji

**podane w publikacji

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

#analiza eksploracyjna

4.6.2. 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 65.

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

4.6.3. Masa ciała, BMI i obwód w pasie

4.6.3.1. 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 66.

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

4.6.3.2. BMI

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

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 67.
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

4.6.3.3. 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 68.
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)	Zmiana obwodu w pasie względem wartości	26 tyg.	107,3 (16,0)	50	101,9 (16,0)	50	-5,4 (10,9)	TAK p=0,001

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
de Lucas 2018)	początkowych [cm]							

*p-wartość podana w publikacji

4.6.4. 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 69.

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

4.6.5. 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 70.
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								
SITA-CANA (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

4.6.6. 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 71.
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								
SITA-CANA (Garcia 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

4.6.7. 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 72.

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</i> (Garcia de Lucas 2018)	Zmiana parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe (Badanie REGICOR) 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

4.6.8. 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 73.

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

5. Ocena bezpieczeństwa

5.1. 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 2023] 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.

5.1.1. 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 74.
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

5.1.2. 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 75.
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

5.1.3. 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 76.
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

5.1.4. 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 77.
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 (Scherthaner 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

5.1.5. 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 78.
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

5.1.6. 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 79.
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

5.2. 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 2023] 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.

5.2.1. Zgon

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 80.

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 81.

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

5.2.2. 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 82.

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 83.

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

5.2.3. 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 84.

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 85.

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

5.2.4. 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 86.

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 87.

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

5.2.5. 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 88.
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 89.
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

5.2.6. 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 90.
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 91.
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)

5.2.7. 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 92.

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

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

Tabela 93.

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

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

5.3. Ocena bezpieczeństwa KAN+MET+SITA vs PLC+MET+SITA na podstawie wyników badania *Rodbard 2016*

W ramach porównawczej oceny bezpieczeństwa KAN+MET+SITA vs PLC+MET+SITA przedstawiono wyniki z badania *Rodbard 2016* dla następujących punktów końcowych:

- zgon;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- epizody hipoglikemii;
- zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.3.1. Zgon

W czasie 26 tygodni nie raportowano zgonów w żadnej z grup.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 94.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Rodbard 2016</i>	Zgony ogółem	26 tyg.	0 (0,0)	108	0 (0,0)	108	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d

5.3.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem (możliwie, prawdopodobnie, lub bardzo prawdopodobnie związanych z badanym lekiem, zgodnie z oceną badaczy) wynosiła 11,1% w przypadku grupy KAN+MET+SITA i 8,3% w przypadku grupy PLC+MET+SITA.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 95.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Rodbard 2016</i>	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	26 tyg.	12 (11,1)	108	9 (8,3)	108	1,38 (0,55; 3,41)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE

*obliczone samodzielnie

5.3.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W ramach badania przedstawiono również częstość występowania wybranych zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z mechanizmem inhibicji SGLT-2. Najczęściej raportowano zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną (5,6% vs 3,7% odpowiednio w grupie KAN+MET+SITA i PLC+MET+SITA) i zakażenia grzybicze narządów płciowych u kobiet (12,2% vs 2,0%, odpowiednio w grupie KAN+MET+SITA i PLC+MET+SITA) oraz zakażenia dróg moczowych (po 1,9% chorych w obu grupach). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Rodbard 2016	Zakażenie dróg moczowych ³⁸		26 tyg.	2 (1,9)	108	2 (1,9)	108	1,00 (0,14; 7,23)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
	Zakażenia grzybicze narządów płciowych	Mężczyźni**		1 (1,5)	67	0 (0,0)	57	6,36 (0,12; 324,89)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
		Kobiety ³⁹ ^		5 (12,2)	41	1 (2,0)	51	6,94 (0,78; 62,01)	0,10 (-0,005; 0,21)	NIE
	AE związane z diurezą osmotyczną ⁴⁰ ^^			6 (5,6)	108	4 (3,7)	108	1,53 (0,42; 5,58)	0,02 (-0,04; 0,07)	NIE
	AE związane ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową [#]			1 (0,9)	108	2 (1,9)	108	0,50 (0,04; 5,55)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
	Złamania ^{##}			0 (0,0)	108	1 (0,9)	108	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
	AE związane z ketonami			0 (0,0)	108	0 (0,0)	108	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

*obliczone samodzielnie

**w tym zapalenie żołądki i napletka

^w tym zakażenie żeńskich narządów płciowych, zakażenie grzybicze narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy oraz zakażenie grzybicze sromu i pochwy

^^ w tym suchość w ustach, częstomocz, wielomocz i pragnienie

#w tym odwodnienie i posturalne zawroty głowy

³⁸ Żaden z przypadków nie był ciężki i nie odnotowano zakażeń górnych dróg moczowych

³⁹ Jedna kobieta w grupie KAN+MET+SITA przerwała przyjmowanie leku z powodu zakażenia grzybiczego narządów płciowych występującego jednocześnie z zakażeniem dróg moczowych, które nie zostało uznane za związane z badanym lekiem

⁴⁰ Zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną były łagodne i większość z nich uznano za związane z badanym lekiem, żadne z nich nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu

##w tym uraz zmiążdżenia palca

5.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 26 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 1,9% w obu analizowanych grupach.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 97.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Rodbard 2016</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	26 tyg.	2 (1,9)	108	2 (1,9)	108	1,00 (0,14; 7,23)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

*obliczone samodzielnie

5.3.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 39,8% chorych w grupie KAN+MET+SITA i 44,4% chorych w grupie PLC+MET+SITA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z częstością 0,9% i 2,8% odpowiednio w grupie KAN+MET+SITA i PLC+MET+SITA. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 98.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Rodbard 2016</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	26 tyg.	43 (39,8)	108	48 (44,4)	108	0,83 (0,48; 1,42)	-0,05 (-0,18; 0,09)	NIE
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		1 (0,9)	108	3 (2,8)	108	0,33 (0,03; 3,20)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE

*obliczone samodzielnie

5.3.6. Epizody hipoglikemii

Udokumentowana hipoglikemia występowała u 3,7% chorych w grupie KAN+MET+SITA i 1,9% chorych w grupie PLC+MET+SITA. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Nie raportowano występowania hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 99.
Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Rodbard 2016	Udokumentowana hipoglikemia**	26 tyg.	4 (3,7)	108	2 (1,9)	108	2,04 (0,37; 11,37)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
	Hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia		0 (0,0)	108	0 (0,0)	108	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

*obliczone samodzielnie

**Obejmuje epizody udokumentowane biochemicznie (pomiar glukozy z palca lub w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l (≤ 70 mg/dl)) z objawami lub bez objawów oraz epizody o ciężkim stopniu nasilenia (tj. wymagające pomocy innej osoby lub skutkujące drgawkami lub utratą przytomności)

5.3.7. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych

Obserwowane w czasie 26 tygodni zmiany parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych były zgodne z oczekiwanym profilem parametrów dla kanagliflozyny. W grupie KAN+MET+SITA raportowano zwiększenie stężenia hemoglobiny, azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy, przy proporcjonalnym zmniejszeniu eGFR i moczanów w surowicy w porównaniu z PLC+MET+SITA.

W grupie KAN+MET+SITA obserwowano większe obniżenie stężenia AlAT i AspAT w porównaniu z PLC+MET+SITA. Ponadto w grupie stosującej KAN obserwowano zmniejszenie stężenia fosfatazy alkalicznej i gamma-glutamylotransferazy w porównaniu ze wzrostem ich stężenia w przypadku grupy PLC+MET+SITA. W grupie KAN obserwowano również wzrost stężenia bilirubiny całkowitej, magnezu i fosforanów w porównaniu z grupą PLC+MET+SITA. Zmiany stężenia wapnia w surowicy były podobne w przypadku obu grup.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 100.
Procentowa zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych⁴¹

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Rodbard 2016	Zmiana stężenia AIAT [j/l]	26 tyg.	-12,0 (31,4)	93	-3,2 (47,3)	78	-8,80 (-21,08; 3,48)	NIE
	Zmiana stężenia AspAT [j/l]		-6,3 (27,7)	92	-2,1 (42,0)	77	-4,20 (-15,16; 6,76)	NIE
	Zmiana stężenia fosfataza alkalicznej [j/l]		-2,1 (14,1)	93	1,8 (14,1)	78	-3,90 (-8,14; 0,34)	NIE
	Zmiana stężenia bilirubiny [μmol/l]		12,0 (45,2)	93	-0,7 (34,4)	78	12,70 (0,76; 24,64)	TAK
	Zmiana stężenia azotu mocznikowego we krwi [mmol/l]		15,9 (33,8)	93	2,9 (37,0)	78	13,00 (2,29; 23,71)	TAK
	Zmiana stężenia wapnia [mmol/l]		0,1 (7,9)	93	-0,4 (3,4)	78	0,50 (-1,27; 2,27)	NIE
	Zmiana stężenia kreatyniny [μmol/l]		2,3 (13,2)	93	-1,4 (11,3)	78	3,70 (0,03; 7,37)	TAK
	Zmiana stężenia gamma-glutamylotransferazy [j/l]		-14,3 (23,0)	93	6,4 (28,6)	78	-20,70 (-28,58; -12,82)	TAK
	Zmiana eGFR [ml/min/1,73 m ²]		-1,6 (11,0)	93	1,4 (11,4)	78	-3,00 (-6,38; 0,38)	NIE
	Zmiana stężenia magnezu [mmol/l]		11,3 (15,0)	93	-0,8 (8,8)	78	12,10 (8,48; 15,72)	TAK
	Zmiana stężenia fosforanów [mmol/l]		4,4 (18,0)	92	0,2 (13,1)	78	4,20 (-0,49; 8,89)	NIE
	Zmiana stężenia moczanów [μmol/l]		-3,1 (19,8)	93	1,9 (14,4)	78	-5,00 (-10,14; 0,14)	NIE
Zmiana stężenia hemoglobiny [g/l]	4,4 (7,4)	90	0,2 (3,9)	75	4,20 (2,43; 5,97)	TAK		

*obliczone samodzielnie

⁴¹ Obejmuje chorych, dla których dostępne były dane na początku badania i w 26. tygodniu lub w czasie 2 dni od podania ostatniej dawki badanego leku

Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie parametrów laboratoryjnych spełniających predefiniowane kryteria zmian, z wyjątkiem hemoglobiny, w przypadku której większy odsetek chorych spełniał predefiniowane kryterium zmiany wyniku wynoszące ≥ 20 g/l względem wartości początkowej w grupie KAN+MET+SITA w porównaniu z grupą PLC+MET+SITA (odpowiednio 6,5% i 0%).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 101.

Częstość spełnienia predefiniowanych kryteriów zmiany wyniku

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN+MET+SITA		PLC+MET+SITA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Rodbard 2016</i>	Spełnienie kryteriów zmiany dla stężenia hemoglobiny (≥ 20 g/l względem wartości początkowej)	26 tyg.	6 (6,5)	b/d	0 (0,0)	b/d	n/o	n/o	n/o

5.4. Ocena bezpieczeństwa KAN+INS vs PLC + INS na podstawie wyników badania *Neal 2015*

W ramach porównawczej oceny bezpieczeństwa KAN + INS vs PLC + INS przedstawiono wyniki z badania *Neal 2015*⁴² dla następujących punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- zdarzenia niepożądane;
- epizody hipoglikemii;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;
- ocena parametrów laboratoryjnych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.4.1. Zgon

Częstość występowania zgonów była wyższa w grupie chorych przyjmujących INS w porównaniu z chorymi leczonymi KAN+INS. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 102.
Częstość występowania zgonów – KAN 100 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+INS		PLC+INS		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Neal 2015</i>	Zgony ogółem	52 tyg.	6 (0,9)	692	10 (1,4)	690	0,59 (0,21; 1,65)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE

⁴² Zdecydowano o uwzględnieniu danych z tej publikacji (jako uzupełnienie danych z porównania pośredniego) gdyż nie odnaleziono badań dla terapii 3-lekowej KAN z insuliną spełniających kryteria włączenia do analizy. Celem tego badania cząstkowego było określenie wpływu kanagliflozyny (stosowanej w skojarzeniu z insuliną w dawce ≥ 20 j.m./dobę) na wyniki dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji dla 18-tygodniowego okresu obserwacji u chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii

*obliczone samodzielnie

Tabela 103.

Częstość występowania zgonów – KAN 300 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+INS		PLC+INS		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Neal 2015	Zgony ogółem	52 tyg.	7 (1,0)	690	10 (1,4)	690	0,70 (0,26; 1,84)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE

*obliczone samodzielnie

5.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane w 52 tyg. leczenia wystąpiły u około 17% chorych w grupie INS, 14% chorych w grupie KAN 100 mg + INS oraz 15% chorych w grupie KAN 300 mg + INS. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 104.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych– KAN 100 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+INS		PLC+INS		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Neal 2015	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	94 (13,6)	692	115 (16,7)	690	0,79 (0,58; 1,06)	-0,03 (-0,07; 0,01)	NIE

*obliczone samodzielnie

Tabela 105.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych– KAN 300 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+INS		PLC+INS		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Neal 2015	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	104 (15,1)	690	115 (16,7)	690	0,89 (0,66; 1,18)	-0,02 (-0,05; 0,02)	NIE

*obliczone samodzielnie

5.4.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w czasie 52 tyg. leczenia wystąpiły u około 21% chorych w grupie INS, 34% chorych w grupie KAN 100 mg + INS oraz 39% chorych w grupie KAN 300 mg + INS. Różnice między grupami były istotne statystycznie na niekorzyść grup badanych.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 106.

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+INS		PLC+INS		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Neal 2015</i>	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	52 tyg.	233 (33,7)	692	144 (20,9)	690	1,92 (1,51; 2,45)	0,13 (0,08; 0,17)	7 (5; 12)	TAK

*obliczone samodzielnie

Tabela 107.

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+INS		PLC+INS		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Neal 2015</i>	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	52 tyg.	267 (38,7)	690	144 (20,9)	690	2,39 (1,88; 3,04)	0,18 (0,13; 0,23)	5 (4; 7)	TAK

*obliczone samodzielnie

5.4.4. Zdarzenia niepożądane

W 52 tyg. leczenia występowanie zdarzeń niepożądanych raportowano odpowiednio u około 77% chorych przyjmujących INS, 78% chorych leczonych KAN w dawce 100 mg + INS oraz 81% chorych leczonych KAN w dawce 300 mg + INS. Różnice między badanymi grupami nie były istotne statystycznie.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 108.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN 100 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+INS		PLC+INS		OR* (95% CI)*	RD* (95% CI)*	IS* **
			n (%)	N	n (%)	N			
Neal 2015	Zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	540 (78,3)	692	533 (77,2)	690	1,05 (0,81; 1,35)	0,01 (-0,04; 0,05)	NIE
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		29 (4,2)	692	34 (4,9)	690	0,84 (0,51; 1,40)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

*obliczone samodzielnie

**autorzy publikacji podali informację, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie chorych przyjmujących KAN w porównaniu z PLC. Przyczyna rozbieżności między informacjami podanymi przez autorów publikacji a obliczeniami wykonanymi w ramach niniejszej analizy nie jest znana.

Tabela 109.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN 300 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+INS		PLC+INS		OR* (95% CI)*	RD* (95% CI)*	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Neal 2015	Zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	558 (80,9)	690	533 (77,2)	690	1,25 (0,96; 1,62)	0,04 (-0,01; 0,08)	NIE
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		48 (7,0)	690	34 (4,9)	690	1,44 (0,92; 2,27)	0,02 (-0,005; 0,05)	NIE

*obliczone samodzielnie

5.4.5. Epizody hipoglikemii

Udokumentowane epizody hipoglikemii występowały istotnie statystycznie częściej w grupie KAN 100 mg względem schematu bez KAN.

Hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia występowała u niewielkiej liczby chorych, zarówno leczonych KAN w dawce 100 mg, jak i 300 mg. Różnice między grupami względem schematu bez KAN nie były istotne statystycznie.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 110.

Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii – KAN 100 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg) + INS		PLC+INS		OR [^] (95% CI)*	RD [^] (95% CI)*	NNH	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N				
Neal 2015	Udokumentowana hipoglikemia*	52 tyg.	409 (59,1)	692	333 (48,3)	690	1,55 (1,25; 1,92)	0,11 (0,06; 0,16)	9 (6; 16)	TAK ^{^^}
	Hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia**		31 (4,5)	692	27 (3,9)	690	1,15 (0,68; 1,95)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

*Obejmuje epizody udokumentowane biochemicznie (pomiar glukozy z palca lub w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l niezależnie od objawów);

**Epizody o ciężkim stopniu nasilenia zdefiniowano jako wymagające pomocy innej osoby lub skutkujące drgawkami lub utratą przytomności;

[^]obliczone samodzielnie

^{^^}autorzy publikacji podali informację, że częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii nie była istotnie statystycznie większa w grupie chorych przyjmujących KAN w porównaniu z PLC. Przyczyna rozbieżności między informacjami podanymi przez autorów publikacji a obliczeniami wykonanymi w ramach niniejszej analizy nie jest znana.

Tabela 111.

Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii – KAN 300 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) + INS		PLC+INS		OR [^] (95% CI)*	RD [^] (95% CI)*	NNH	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N				
Neal 2015	Udokumentowana hipoglikemia*	52 tyg.	396 (57,4)	690	333 (48,3)	690	1,44 (1,17; 1,79)	0,09 (0,04; 0,14)	11 (7; 25)	TAK ^{^^}
	Hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia**		38 (5,5)	690	27 (3,9)	690	1,43 (0,86; 2,37)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE

*Obejmuje epizody udokumentowane biochemicznie (pomiar glukozy z palca lub w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l niezależnie od objawów);

**Epizody o ciężkim stopniu nasilenia zdefiniowano jako wymagające pomocy innej osoby lub skutkujące drgawkami lub utratą przytomności;

[^]obliczone samodzielnie

^{^^} autorzy publikacji podali informację, że częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii nie była istotnie statystycznie większa w grupie chorych przyjmujących KAN w porównaniu z PLC. Przyczyna rozbieżności między informacjami podanymi przez autorów publikacji a obliczeniami wykonanymi w ramach niniejszej analizy nie jest znana.

5.4.6. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W przypadku leczenia KAN w dawce 100 mg oraz 300 mg, istotnie statystycznie częściej raportowano występowanie zakażeń grzybiczych narządów płciowych (zarówno u kobiet, jak i mężczyzn) oraz AE związanych z diurezą osmotyczną względem schematu bez KAN. W grupie chorych leczonych KAN 300 mg, dodatkowo istotnie statystycznie częściej występowały AE związane z objętością wewnątrznacyniową.

Zdarzenia niepożądane związane z objętością wewnątrznacyniową obejmowały głównie niedociśnienie ortostatyczne oraz zawroty głowy.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania nie występowały istotnie statystyczne różnice między grupami.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 112.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – KAN 100 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg) + INS		PLC+INS		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT/NNH	IS*	
			n (%)	N	n (%)	N					
Neal 2015	Zakażenie górnych dróg moczowych	52 tyg.	4 (0,6)	692	4 (0,6)	690	1,00 (0,25; 4,00)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	Zakażenia dolnych dróg moczowych		36 (5,2)	692	36 (5,2)	690	1,00 (0,62; 1,60)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	Zakażenia grzybicze narządów płciowych		Mężczyźni	35 (7,5)	465	7 (1,5)	458	5,24 (2,30; 11,93)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH: 16 (11; 33)	TAK
			Kobiety	41 (18,1)	227	7 (3,0)	232	7,09 (3,11; 16,16)	0,15 (0,10; 0,21)	NNH: 6 (4; 10)	TAK
	AE związane z diurezą osmotyczną		59 (8,5)	692	17 (2,5)	690	3,69 (2,13; 6,40)	0,06 (0,04; 0,08)	NNH: 16 (12; 25)	TAK	
	AE związane z objętością wewnątrznaczyniową		25 (3,6)	692	14 (2,0)	690	1,81 (0,93; 3,51)	0,02 (-0,002; 0,03)	n/d	NIE	
	AE związane z nerkami		5 (0,7)	692	6 (0,9)	690	0,83 (0,25; 2,73)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	Nadwrażliwość na światło		1 (0,1)	692	1 (0,1)	690	1,00 (0,06; 15,97)	-0,0000 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE	
	Złamania		18 (2,6)	692	11 (1,6)	690	1,65 (0,77; 3,52)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	

*obliczone samodzielnie

Tabela 113.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – KAN 300 mg

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg) + INS		PLC+INS		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT/NNH	IS*	
			n (%)	N	n (%)	N					
Neal 2015	Zakażenie górnych dróg moczowych	52 tyg.	0 (0,0)	690	4 (0,6)	690	0,13 (0,02; 0,96)	-0,01 (-0,01; 0,0005)	n/d	NIE	
	Zakażenia dolnych dróg moczowych		42 (6,1)	690	36 (5,2)	690	1,18 (0,74; 1,86)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	Zakażenia grzybicze narządów płciowych		Mężczyźni	55 (12,3)	446	7 (1,5)	458	9,06 (4,08; 20,13)	0,11 (0,08; 0,14)	NNH: 9 (7; 12)	TAK
			Kobiety	32 (13,1)	244	7 (3,0)	232	4,85 (2,10; 11,23)	0,10 (0,05; 0,15)	NNH: 10 (6; 20)	TAK
	AE związane z diurezą osmotyczną		69 (10,0)	690	17 (2,5)	690	4,40 (2,56; 7,56)	0,08 (0,05; 0,10)	NNH: 12 (10; 20)	TAK	
	AE związane z objętością wewnątrznaczyniową		42 (6,1)	690	14 (2,0)	690	3,13 (1,69; 5,79)	0,04 (0,02; 0,06)	NNH: 25 (16; 50)	TAK	
	AE związane z nerkami		7 (1,0)	690	6 (0,9)	690	1,17 (0,39; 3,49)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	Nadwrażliwość na światło		3 (0,4)	690	1 (0,1)	690	3,01 (0,31; 29,00)	0,003 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE	
	Złamania		8 (1,1)	690	11 (1,6)	690	0,72 (0,29; 1,81)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	

*obliczone samodzielnie

5.4.7. Ocena parametrów laboratoryjnych

Zarówno w grupie chorych leczonych KAN w dawce 100 mg, jak i 300 mg, w 18 tyg. terapii, nastąpiła redukcja wartości eGFR. Efekt leczenia KAN był słabiej widoczny w 52 tyg. leczenia – redukcja wartości eGFR była niższa dla obydwu dawek KAN w porównaniu z 18 tyg. leczenia.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 114.
Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (100 mg)+INS
			Średnia (95% CI)
Neal 2015	Zmiana eGFR względem wartości początkowych [ml/min/1,73m ²]	18 tyg.	-2,6 (-3,6; -1,6)
		52 tyg.	-1,2 (-2,3; -0,1)

Tabela 115.
Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN (300 mg)+INS
			Średnia (95% CI)
Neal 2015	Zmiana eGFR względem wartości początkowych [ml/min/1,73m ²]	18 tyg.	-3,2 (-4,2; -2,2)
		52 tyg.	-2,1 (-3,2; -0,9)

5.5. 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 2023] 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.

5.5.1. 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 116.

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)	OR=0,52 (0,14; 1,89)	NIE
					RD=-0,04 (-0,09; 0,02)					RD=-0,001 (-0,06; 0,06)	RD=-0,04 (-0,12; 0,04)	

*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 117.
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) RD=-0,03 (-0,09; 0,02)	16 (6,9)*	232	8 (7,0)	114	OR=0,98 (0,41; 2,37) RD=-0,001 (-0,06; 0,06)	OR=0,60 (0,17; 2,13) RD=-0,03 (-0,11; 0,05)	NIE

*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%

5.5.2. 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 118.

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 119.

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

5.5.3. 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 120.

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 121.

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)	

5.6. 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.

5.6.1. 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 chorych⁴³.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 122.
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

⁴³wszystkie zdarzenia niepożądane zostały rozwiązane za pomocą leczenia przeciwbakteryjnego i po wyleczeniu nie wymagały wstrzymania leczenia kanagliflozyną.

5.6.2. Epizody hipoglikemii

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 123.
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

6. 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 (trójlekowej) z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z HbA_{1c} >7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

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

Aby umożliwić prezentację w raporcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA_{1c} >7 % oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym 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 PLC⁴⁴. W badaniach tych

⁴⁴ Badania NCT01081834, NCT01106677, NCT01106625 i NCT01106690

oceniano KAN w dawce 100 mg i 300 mg. W badaniach włączonych do publikacji *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* dane oceniano m.in. w podgrupie chorych z DM2 z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (obecność ≥ 2 czynników ryzyka). Badanie włączono do niniejszej analizy ze względu na obecność wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa KAN w grupie chorych z DM2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ponadto, wyniki z badania *Davies 2017a* w podgrupie chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosujących KAN są spójne z wynikami chorych stosujących KAN w badaniu *CANTATA-D2*, dlatego też ze względu na brak dostępności wyższej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania KAN w analizowanej populacji zdecydowano się na włączenie do niniejszej analizy badania *CANTATA-D2*.

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 SGLT-2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*).

6.1.1. Ocena skuteczności

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.

6.1.1.1. 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 z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, chorych z nadciśnieniem 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 tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 124.
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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁴⁵	0-1	-0,85 (0,03)	610	-0,14 (0,03)	461	-0,72 (-0,82; -0,62)	TAK
				≥2	-0,84 (0,05)	214	-0,10 (0,05)	173	-0,74 (-0,92; -0,57)	TAK

⁴⁵ 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		LSMD (95% CI)*	IS**	
				LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N			
Wilding 2015#			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*

Tabela 125.

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		
Wilding 2015#		26 tyg.	Ogółem	-1,04 (0,03)	818	-0,13 (0,04)	634	-0,91 (-1,00; -0,83)	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			
Davies 2017a [#]	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]		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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁴⁶	0-1	-1,01 (0,03)	629	-0,14 (0,03)	461	-0,87 (-0,97; -0,78)	TAK
				≥2	-1,12 (0,06)	189	-0,10 (0,05)	173	-1,02 (-1,20; -0,84)	TAK
Wilding 2015 [#]	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	

⁴⁶ 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		LSMD (95% CI)*	IS**
					LSM (SE)^	N	LSM (SE)^	N		
			Czas trwania cukrzycy	≥9,0%	-1,80 (0,06)	131	-0,31 (0,04)	108	-1,48 (-1,77; -1,20)	TAK
				<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*

6.1.1.2. 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 126.

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 127.
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*

6.1.1.3. 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 z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, chorych z nadciśnieniem w wywiadzie czy chorych u których zidentyfikowano ≥ 2 czynniki choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 128.
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 ⁴⁷	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

**na podstawie wartości wskazanych przez autorów publikacji

^SE odczytano z wykresu

⁴⁷ 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

#analiza *post-hoc*

Tabela 129.
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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁴⁸	0-1	-3,0 (0,12)	631	-0,3 (0,14)	462	-2,8 (-3,1; -2,4)	TAK
				≥2	-3,5 (0,23)	189	-1,3 (0,26)	173	-2,1 (-2,8; -1,4)	TAK

*wartość wskazana przez autorów publikacji

⁴⁸ 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*

6.1.1.4. 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 z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, chorych z nadciśnieniem w wywiadzie czy chorych u których zidentyfikowano ≥ 2 czynniki choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 130.
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 ⁴⁹	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

**na podstawie wartości wskazanych przez autorów publikacji

^SE odczytano z wykresu

⁴⁹ 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

#analiza *post-hoc*

Tabela 131.
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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁰	0-1	-4,3 (0,45)	632	-0,3 (0,45)	462	-4,0 (-5,3; -2,7)	TAK
				≥2	-7,0 (0,84)	189	-0,7 (0,88)	173	-6,3 (-8,7; -3,8)	TAK

*wartość wskazana przez autorów publikacji

⁵⁰ 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*

6.1.2. 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.

6.1.2.1. Zgony

We wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych, w tym chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, chorych z nadciśnieniem 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 132.
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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵¹	0-1	0 (0,0)	616	2 (0,4)	468	0,10 (0,01; 1,62)	-0,004 (-0,01; 0,003)	NIE
				≥2	1 (0,5)	217	0 (0,0)	178	6,17 (0,12; 317,17)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE

⁵¹ 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)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
Wilding 2015 [#]			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	Nie możliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
				≥9,0%	0 (0,0)	136	0 (0,0)	112	Nie możliwe 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	Nie możliwe 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*

Tabela 133.
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			
Wilding 2015 [#]	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
Davies 2017a [#]			Tak	1 (1,8)	56	0 (0,0)	40	5,55 (0,10; 295,84)	0,02 (-0,04; 0,07)	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 [#]			Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	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	Nieosiągalne 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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵²	0-1	1 (0,2)	643	2 (0,4)	468	0,36 (0,03; 4,01)	-0,003 (-0,01; 0,004)	NIE
				≥2	0 (0,0)	191	0 (0,0)	178	Nieosiągalne 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	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

⁵² 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)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
				≥9,0%	0 (0,0)	135	0 (0,0)	112	Nieosiągalne 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	Nieosiągalne 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*

6.1.2.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem⁵³

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.

⁵³ Możliwie, prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie, w ocenie badacza

Tabela 134.

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				
Wilding 2015 [#]	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
Davies 2017a [#]			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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁴	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
				≥2	41 (18,9)	217	24 (13,5)	178	1,49 (0,86; 2,59)	0,05 (-0,02; 0,13)	n/d	NIE

⁵⁴ 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				
Wilding 2015 [#]			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*

Tabela 135.

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				
Wilding 2015 [#]	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
Davies 2017a [#]			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

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 [#]			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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁵	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
				≥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
				<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

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

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	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*

6.1.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

We wszystkich rozpatrywanych podgrupach chorych, chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, chorych z nadciśnieniem w wywiadzie czy 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 136.
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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁶	0-1	18 (2,9)	616	13 (2,8)	468	1,05 (0,51; 2,17)	0,001 (-0,02; 0,02)	NIE
				≥2	10 (4,6)	217	9 (5,1)	178	0,91 (0,36; 2,28)	-0,005 (-0,05; 0,04)	NIE

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

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 [#]			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*

Tabela 137.

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				
Wilding 2015 [#]	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
Davies 2017a [#]			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

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 [#]			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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁷	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
				≥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
				<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

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

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					
			Czas trwania cukrzycy	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*

6.1.2.4. 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 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 narządów 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 narządów 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 138.
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				
Wilding 2015 [#]	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
Davies 2017a [#]			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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁸			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	
	≥2	121 (55,8)	217	109 (61,2)	178	0,80 (0,53; 1,19)	-0,05 (-0,15; 0,04)	n/d	NIE			

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

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 [#]			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 przerwania leczenia		Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	4 (6,8)	59	0 (0,0)	40	5,65 (0,74; 42,92)	0,07 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
				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

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 [#]			Liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁵⁹	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
			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
				≥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
			Czas trwania cukrzycy	<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
				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

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

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							
				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			
			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			
			Ogółem		49 (5,9)	833	26 (4,0)	646	1,49 (0,92; 2,43)	0,02 (-0,003; 0,04)	n/d	NIE			
			Zakażenie dróg moczowych												

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				
			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
			Czas trwania cukrzycy	<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
				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

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				
				≥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												
<i>Wilding 2015</i> [#]	Zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną ^{^^}	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
				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 139.
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-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁶⁰	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
				≥2	113 (59,2)	191	109 (61,2)	178	0,92 (0,60; 1,39)	-0,02 (-0,12; 0,08)	n/d	NIE

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

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 [#]			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 do przerwania leczenia		Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Tak	3 (5,4)	56	0 (0,0)	40	5,76 (0,57; 58,61)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
				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

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 [#]			Liczba czynników choroby sercowo-naczyniowej w chwili rozpoczęcia badania ⁶¹	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
			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
				≥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

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

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**			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
			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

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				
	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
			Czas trwania cukrzycy	<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
				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												
Wilding 2015 [#]	Zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej [^]	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
			<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	

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	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												
Wilding 2015 [#]	Zdarzenia niepożądane związane z diurezą osmotyczną ^{^^}	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
				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

6.1.2.5. 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 140.
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 141.
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

6.1.3. 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 SGLT-2 (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 SGLT-2 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 SGLT-2). Wykazano także iż stosowanie inhibitorów SGLT-2 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 SGLT-2 na zdarzenia sercowo-naczyniowe. 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 SGLT-2 a zbliżone wyniki wskazują na skuteczność całej grupy inhibitorów SGLT-2 (a więc także KAN) w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu lub niewydolności serca. Te same wnioski uzyskano w przypadku analizy danych dla kohorty w trakcie leczenia (ang. *on-treatment cohort*).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 142.
Ryzyko wystąpienia zgonu i niewydolności serca

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		OBS, zakres średniej [dni]	Inhibitory SGLT-2		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			
				NIE		Ogółem		476		133549	893	133314	0,56 (0,50; 0,62)	TAK
						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 SGLT-2		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		158		411		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	b/d ^{^^}	b/d	372	b/d	712	b/d	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
				Chorzy ze Szwecji			78		162		0,54 (0,41; 0,71)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych			OBS, zakres średniej [dni]	Inhibitory SGLT-2		Inne GLD		HR (95% CI)	IS
						Liczba zdarzeń	N	Liczba zdarzeń	N		
			NIE	Chorzy z Wielkiej Brytanii		11		22		0,62 (0,30; 1,32)	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 niedokrwiennego, 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

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

W ramach programu badawczego CANVAS zintegrowano dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych (CANVAS i CANVAS-R), w których uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2, u których odnotowano podwyższone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Celem programu była ocena wpływu terapii KAN na ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek oraz ogólna ocena profilu bezpieczeństwa KAN w porównaniu do PLC.

Ponadto w publikacji *Young 2021* przedstawiono dane z analizy *post hoc* do programu CANVAS, w której analizowano wpływ stosowania KAN na zdarzenia sercowo-naczyniowe w zależności od początkowej intensywności leczenia, czasu trwania cukrzycy i kontroli glikemii.

Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] 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.
-

7.1.1. 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).

W ramach analizy *post hoc* programu CANVAS oceniano ww. punkty końcowe w podgrupach chorych w zależności od wyjściowej intensywności leczenia, czasu trwania cukrzycy i kontroli glikemii⁶².

Pierwszorzędowny 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 pierwszorzędownego 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. W analizie *post hoc* wykazano, że częstość występowania ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie mniejsza w grupie KAN niż w grupie PLC w podgrupach chorych z 0-1 terapią w wywiadzie, ze stężeniem HbA_{1c} równym 64-75 mmol/mol (>8,5% ≤9,0%) oraz czasem trwania cukrzycy ≥16 lat.

⁶² W ramach analizy *post hoc* nie przedstawiono danych dotyczących ryzyka wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny

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).

Progresja albuminurii występowała rzadziej u chorych stosujących KAN niż PLC we wszystkich podgrupach analizowanych w ramach analizy *post hoc*, w tym istotnie statystycznie rzadziej w przypadku chorych z 2. i 3. terapiami w wywiadzie i stosujących insulinę, ze stężeniem HbA_{1c} <53 oraz >58 mmol/mol i niezależnie od czasu trwania cukrzycy, zarówno u chorych z cukrzycą trwającą ≤10 lat, 10-16 lat, jak i ≥16 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)).

W analizie *post hoc* wykazano, że ryzyko wystąpienia ww. punktu końcowego było istotnie statystycznie mniejsze u chorych stosujących KAN niż w grupie PLC, w podgrupach chorych z 2. terapiami w wywiadzie, stosujących insulinę oraz z cukrzycą trwającą powyżej 10 lat.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 143.

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

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS
					Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N		
		Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie	Nie		15,8	2 039	15,5	1 447	0,98 (0,74; 1,30)	NIE
		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

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 (Young 2021)		Stosowanie leków moczopędnych w wywiadzie	Tak		27,6	2 536	41,0	1 954	0,66 (0,56; 0,79)	TAK
			Nie		26,4	3 259	24,0	2 393	1,11 (0,93; 1,34)	NIE
		Intensywność leczenia	0-1 terapii w wywiadzie		21,0	953	30,7	740	0,71 (0,51; 0,99)	TAK
			2 terapie w wywiadzie		23,0	1 478	24,2	1 050	0,95 (0,71; 1,26)	NIE
			3 terapie w wywiadzie		20,4	474	19,1	352	1,02 (0,59; 1,76)	NIE
			Insulina		32,0	2 890	37,4	2 205	0,85 (0,72; 1,00)	NIE
		Stężenie HbA _{1c}	<53 mmol/mol (<7,0%)		22,9	446	22,3	300	1,11 (0,66; 1,88)	NIE
			53-58 mmol/mol (>7,0% ≤7,5%)		25,8	1 118	25,3	822	1,05 (0,77; 1,42)	NIE
			58-64 mmol/mol (>7,5% ≤8,0%)		25,8	1 180	29,7	967	0,87 (0,66; 1,16)	NIE
			64-69 mmol/mol (>8,0% ≤8,5%)		28,6	1 010	37,3	783	0,74 (0,55; 0,98)	TAK
			69-75 mmol/mol (>8,5% ≤9,0%)		23,0	843	40,1	573	0,57 (0,41; 0,80)	TAK
			>75 mmol/mol (>9,0%)		32,5	1 198	32,7	902	0,98 (0,75; 1,28)	NIE
		Czas trwania cukrzycy	≤10 lat		27,2	2 038	27,9	1 503	0,98 (0,79; 1,23)	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		
			10-16 lat		24,8	1 866	30,4	1 395	0,82 (0,65; 1,02)	NIE
			≥16 lat		28,7	1 891	36,6	1 449	0,78 (0,63; 0,97)	TAK
Program badawczy CANVAS (Neal 2017)		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
Program badawczy CANVAS (Young 2021)	Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	Intensywność leczenia	0-1 terapii w wywiadzie		8,0	953	13,9	740	0,58 (0,35; 0,95)	TAK
			2 terapie w wywiadzie		10,4	1 478	9,7	1 050	1,13 (0,74; 1,73)	NIE
			3 terapie w wywiadzie		5,9	474	6,1	352	0,82 (0,31; 2,12)	NIE
			Insulina		14,3	2 890	15,0	2 205	0,89 (0,70; 1,14)	NIE
		Stężenie HbA _{1c}	<53 mmol/mol (<7,0%)		10,0	446	11,3	300	0,97 (0,46; 2,02)	NIE
			53-58 mmol/mol (>7,0% ≤7,5%)		12,2	1 118	8,8	822	1,37 (0,85; 2,18)	NIE
			58-64 mmol/mol (>7,5% ≤8,0%)		10,4	1 180	9,0	967	1,10 (0,69; 1,75)	NIE
			64-69 mmol/mol (>8,0% ≤8,5%)		11,8	1 010	18,7	783	0,60 (0,40; 0,90)	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		
			69-75 mmol/mol (>8,5% ≤9,0%)		10,6	843	15,8	573	0,64 (0,39; 1,06)	NIE
			>75 mmol/mol (>9,0%)		13,5	1 198	14,9	902	0,87 (0,59; 1,30)	NIE
		Czas trwania cukrzycy	≤10 lat		9,0	2 038	12,0	1 503	0,75 (0,53; 1,06)	NIE
			10-16 lat		10,9	1 866	12,9	1 395	0,82 (0,59; 1,14)	NIE
			≥16 lat		15,0	1 891	13,8	1 449	1,05 (0,77; 1,44)	NIE
		Program badawczy CANVAS (Neal 2017)	Zawał serca (bez zgonu)		Ogółem		9,74	5 795	11,61	4 347
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		
Program badawczy CANVAS	Zawał serca (prowadzący do zgonu i bez zgonu)	Ogółem		11,2	5 795	12,6	4 347	0,89 (0,73; 1,09)	NIE	
		Intensywność leczenia	0-1 terapii w wywiadzie	10,2	953	9,7	740	1,08 (0,64; 1,83)	NIE	
			2 terapie w wywiadzie	9,3	1 478	8,9	1 050	0,99 (0,63; 1,55)	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		
(Young 2021)			3 terapie w wywiadzie		10,6	474	9,0	352	1,14 (0,52; 2,47)	NIE
			Insulina		12,7	2 890	16,1	2 205	0,80 (0,62; 1,03)	NIE
		Stężenie HbA _{1c}	<53 mmol/mol (<7,0%)		11,1	446	8,0	300	1,39 (0,61; 3,20)	NIE
			53-58 mmol/mol (>7,0% ≤7,5%)		9,3	1 118	11,1	822	0,86 (0,54; 1,38)	NIE
			58-64 mmol/mol (>7,5% ≤8,0%)		11,6	1 180	12,4	967	0,95 (0,62; 1,46)	NIE
			64-69 mmol/mol (>8,0% ≤8,5%)		11,4	1 010	13,4	783	0,87 (0,54; 1,38)	NIE
			69-75 mmol/mol (>8,5% ≤9,0%)		10,7	843	17,1	573	0,61 (0,37; 1,00)	NIE
			>75 mmol/mol (>9,0%)		13,1	1 198	12,7	902	1,00 (0,65; 1,54)	NIE
		Czas trwania cukrzycy	≤10 lat		12,2	2 038	8,7	1 503	1,40 (0,97; 2,02)	NIE
			10-16 lat		10,3	1 866	14,0	1 395	0,76 (0,54; 1,06)	NIE
			≥16 lat		11,2	1 891	15,5	1 449	0,70 (0,50; 0,98)	TAK
Program badawczy CANVAS (Neal 2017)	Udar (prowadzący do zgonu i bez zgonu)	Ogółem			7,9	5 795	9,6	4 347	0,87 (0,69; 1,09)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS
					Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N		
Program badawczy CANVAS (Young 2021)		Intensywność leczenia	0-1 terapii w wywiadzie		7,0	953	11,0	740	0,69 (0,39; 1,20)	NIE
			2 terapie w wywiadzie		6,9	1 478	8,0	1 050	0,89 (0,54; 1,46)	NIE
			3 terapie w wywiadzie		5,5	474	3,6	352	1,60 (0,50; 5,17)	NIE
			Insulina		9,2	2 890	11,0	2 205	0,88 (0,65; 1,19)	NIE
		Stężenie HbA _{1c}	<53 mmol/mol (<7,0%)		7,1	446	6,9	300	1,15 (0,45; 2,93)	NIE
			53-58 mmol/mol (>7,0% ≤7,5%)		9,0	1 118	7,5	822	1,32 (0,77; 2,53)	NIE
			58-64 mmol/mol (>7,5% ≤8,0%)		5,6	1 180	12,0	967	0,50 (0,30; 0,84)	TAK
			64-69 mmol/mol (>8,0% ≤8,5%)		8,0	1 010	8,7	783	0,88 (0,50; 1,55)	NIE
			69-75 mmol/mol (>8,5% ≤9,0%)		6,7	843	12,4	573	0,60 (0,33; 1,09)	NIE
			>75 mmol/mol (>9,0%)		10,5	1 198	9,2	902	1,17 (0,71; 1,92)	NIE
		Czas trwania cukrzycy	≤10 lat		9,5	2 038	10,4	1 503	0,96 (0,67; 1,38)	NIE
			10-16 lat		7,5	1 866	7,5	1 395	1,03 (0,67; 1,58)	NIE
			≥16 lat		6,7	1 891	10,9	1 449	0,67 (0,44; 1,00)	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			
Program badawczy CANVAS (Neal 2017)	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	
	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	
		Ogółem			16,27	5 795	20,78	4 347	0,78 (0,67; 0,91)	TAK	
	Zgon z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	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	
		Intensywność leczenia	0-1 terapii w wywiadzie			12,3	953	20,5	740	0,60 (0,40; 0,91)	TAK
			2 terapie w wywiadzie			13,8	1 478	14,7	1 050	0,99 (0,69; 1,42)	NIE
3 terapie w wywiadzie				11,6	474	13,5	352	0,81 (0,41; 1,58)	NIE		
Insulina				19,7	2 890	25,0	2 205	0,77 (0,63; 0,94)	TAK		
Stężenie HbA _{1c}		<53 mmol/mol (<7,0%)			12,5	446	16,7	300	0,82 (0,43; 1,55)	NIE	
	53-58 mmol/mol (>7,0% ≤7,5%)			14,8	1 118	14,8	822	1,02 (0,69; 1,51)	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		
			58-64 mmol/mol (>7,5% ≤8,0%)		16,2	1 180	17,4	967	0,91 (0,64; 1,30)	NIE
			64-69 mmol/mol (>8,0% ≤8,5%)		17,1	1 010	27,7	783	0,63 (0,44; 0,89)	TAK
			69-75 mmol/mol (>8,5% ≤9,0%)		15,5	843	27,3	573	0,56 (0,38; 0,85)	TAK
			>75 mmol/mol (>9,0%)		19,3	1 198	22,1	902	0,84 (0,60; 1,18)	NIE
		Czas trwania cukrzycy	≤10 lat		13,9	2 038	17,3	1 503	0,80 (0,60; 1,07)	NIE
			10-16 lat		14,7	1 866	23,2	1 395	0,63 (0,48; 0,83)	TAK
			≥16 lat		20,3	1 891	22,0	1 449	0,93 (0,72; 1,21)	NIE
Program badawczy CANVAS (Neal 2017)	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
Program badawczy	Intensywność leczenia	0-1 terapii w wywiadzie		91,8	876	116,2	663	0,82 (0,68; 1,01)	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		
CANVAS (Young 2021)			2 terapie w wywiadzie		83,1	1 349	115,4	958	0,78 (0,66; 0,93)	TAK
			3 terapie w wywiadzie		83,1	437	121,0	318	0,71 (0,53; 0,95)	TAK
			Insulina		93,2	2 534	141,9	1 880	0,68 (0,60; 0,76)	TAK
		Stężenie HbA _{1c}	<53 mmol/mol (<7,0%)		85,8	408	136,0	272	0,63 (0,47; 0,84)	TAK
			53-58 mmol/mol (>7,0% ≤7,5%)		85,1	1 028	104,7	723	0,85 (0,71; 1,03)	NIE
			58-64 mmol/mol (>7,5% ≤8,0%)		85,5	1 078	127,5	866	0,71 (0,59; 0,84)	TAK
			64-69 mmol/mol (>8,0% ≤8,5%)		88,3	900	125,5	687	0,75 (0,62; 0,92)	TAK
			69-75 mmol/mol (>8,5% ≤9,0%)		90,8	747	139,2	499	0,70 (0,56; 0,87)	TAK
			>75 mmol/mol (>9,0%)		100,1	1 035	149,4	772	0,69 (0,58; 0,82)	TAK
		Czas trwania cukrzycy	≤10 lat		91,7	1 879	123,0	1 351	0,79 (0,69; 0,91)	TAK
			10-16 lat		84,7	1 657	116,8	1 226	0,76 (0,66; 0,88)	TAK
			≥16 lat		91,6	1660	149,0	1 242	0,65 (0,56; 0,75)	TAK
Program badawczy	Regresja albuminurii	Ogółem			293,43	5 795	187,45	4 347	1,70 (1,51; 1,91)	NIE
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS			233,87	b/d#	147,40	b/d#	1,56 (1,30; 1,87)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	OBS	KAN (100 mg i/lub 300 mg)		PLC		HR (95% CI)	IS	
				Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N	Liczba chorych na 1 000 pacjento-lat	N			
CANVAS (Neal 2017)		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R		388,69	b/d#	221,96	b/d#	1,80 (1,55; 2,09)	NIE	
		Ogółem		5,54	5 795	9,03	4 347	0,60 (0,47; 0,77)	TAK	
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS		5,55	b/d#	9,91	b/d#	0,56 (0,41; 0,75)	TAK	
		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS-R		5,50	b/d#	7,87	b/d#	0,71 (0,45; 1,11)	NIE	
Program badawczy CANVAS (Young 2021)	40%-owa redukcja eGFR, leczenie nerkozastępcze, zgon z powodu choroby nerek**	Intensywność leczenia	0-1 terapii w wywiadzie		4,8	952	6,7	739	0,69 (0,35; 1,39)	NIE
			2 terapie w wywiadzie		3,9	1 478	7,4	1 050	0,52 (0,29; 0,93)	TAK
			3 terapie w wywiadzie		2,7	474	5,3	352	0,48 (0,14; 1,60)	NIE
			Insulina		7,1	2 890	11,2	2 205	0,61 (0,44; 0,84)	TAK
		Stężenie HbA _{1c}	<53 mmol/mol (<7,0%)		3,3	446	7,9	300	0,35 (0,12; 1,04)	NIE
			53-58 mmol/mol (>7,0% ≤7,5%)		4,4	1 117	7,4	822	0,63 (0,34; 1,17)	NIE
			58-64 mmol/mol (>7,5% ≤8,0%)		5,4	1 180	8,4	967	0,58 (0,33; 1,02)	NIE
			64-69 mmol/mol (>8,0% ≤8,5%)		6,4	1 010	10,0	783	0,64 (0,36; 1,13)	NIE
			69-75 mmol/mol (>8,5% ≤9,0%)		5,8	843	10,7	572	0,57 (0,29; 1,08)	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		
			>75 mmol/mol (>9,0%)		6,9	1 198	9,9	902	0,67 (0,39; 1,13)	NIE
			Czas trwania cukrzycy	≤10 lat		4,1	2 038	6,6	1 502	0,62 (0,38; 1,02)
		10-16 lat			5,4	1 865	9,9	1 395	0,55 (0,36; 0,85)	TAK
		≥16 lat			7,2	1 891	10,7	1 449	0,61 (0,41; 0,92)	TAK

*oceniano 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

7.1.2. 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 144.
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

7.1.3. 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 145.
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	
Zdarzenia niepożądane (ciężkie i inne niż ciężkie) szczególnego zainteresowania	Zakażenie w obrębie męskich narządów płciowych***		Chorzy uczestniczący w badaniu CANVAS ^{^^}		34,9	b/d	10,8	b/d	TAK p<0,001
	Diureza osmotyczna				34,5		13,3		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* p=0,07§
				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	

*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)

8. 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 2023 roku [RMP 2023].

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

- grzybicze zakażenia sromu i pochwy;
- zapalenie żołędzi 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 2023 roku wskazano, że do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Invokana® należy cukrzycowa kwasica ketonowa z nietypową prezentacją.

W dokumencie RMP 2023 nie zidentyfikowano ważnych **potencjalnych zagrożeń** związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Invokana®.

Według danych wskazanych w dokumencie *RMP 2023* brak jest informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa pod kątem stosowania u kobiet w ciąży i matek karmiących [RMP 2023].

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 przeciw cukrzycowymi, 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 chorych z DM2. Redukcja masy ciała 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 zmniejszeniem 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 zakażenia 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].
-

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- PRAC⁶³ 2018a;
- dokument FDA 2023;
- ChPL Invokana®;
- komunikat URPLW MiPB z 2016 r.;
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

9.1.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

9.1.1.1. 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 żołądki przełyku 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

⁶³ Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

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.

9.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2023

9.1.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Cukrzycowa kwasica ketonowa u chorych na cukrzycę typu 1 i kwasice ketonowe innego rodzaju

Zaburzenia trzustki u chorych na cukrzycę typu 2 (np. zapalenie trzustki lub operacja trzustki w wywiadzie) stanowi czynnik ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej. Istnieją zgłoszenia, po wprowadzeniu leku do obrotu, kwasicy ketonowej zakończone zgonem u chorych na cukrzycę typu 2 stosujących inhibitory SGLT-2, w tym lek Invokana®.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej obejmują: ostrą chorobę gorączkową, zmniejszenie spożycia kalorii, dietę ketogeniczną, operację, zmniejszenie dawki insuliny, zmniejszenie objętości płynów wewnątrznaczyniowych oraz nadużywanie alkoholu.

Zgłaszane objawy były zgodne z odwodnieniem i ciężką kwasicą metaboliczną i obejmowały nudności, wymioty, ogólny ból brzucha, złe samopoczucie i duszność. Wartości stężenia glukozy we krwi były poniżej wartości typowych dla cukrzycowej kwasicy ketonowej (często poniżej 250 mg/dl). Kwasica ketonowa oraz glukozuria mogą utrzymywać się dłużej niż jest to oczekiwane. Usuwanie glukozy z moczem utrzymuje się do 3 dni po odstawieniu leku Invokana® przez chorego. Jednakże po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki kwasicy ketonowej i glukozurii trwającej dłużej niż 6 dni, a w niektórych przypadkach nawet do 2 tygodni po odstawieniu inhibitorów SGLT-2.

Należy rozważyć monitorowanie chorych pod kątem kwasicy ketonowej, w zależności od sytuacji klinicznej. Chorych z objawami ciężkiej kwasicy metabolicznej należy ocenić pod względem występowania kwasicy ketonowej, niezależnie od poziomu glukozy we krwi. W przypadku podejrzenia kwasicy ketonowej u chorego, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Invokana® i rozpocząć leczenie kwasicy ketonowej (w przypadku

potwierdzenia diagnozy). Leczenie KAN może zostać ponownie rozpoczęte po stwierdzeniu ustąpienia kwasicy ketonowej u chorego.

Należy rozważyć czasowe odstawienie leku Invokana® w innych sytuacjach klinicznych, o których wiadomo, że predysponują do kwasicy ketonowej. Wznowienie przyjmowania leku jest możliwe u chorych stabilnych klinicznie, u których przywrócono przyjmowanie doustne.

Należy edukować chorych pod kątem objawów kwasicy ketonowej, a także poinstruować na temat odstawienia leku Invokana® oraz natychmiastowego zgłoszenia się o pomoc medyczną w sytuacji zaobserwowania objawów przez chorego.

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, które może prowadzić do wystąpienia objawowego niedociśnienia lub ostrej przejściowej zmiany poziomu kreatyniny. Po wprowadzeniu leku do obrotu, u chorych na cukrzycę typu 2 stosujących inhibitory SGLT-2, w tym lek Invokana®, odnotowano zdarzenia ostrego uszkodzenia nerek, powiązanych z niedociśnieniem, w niektórych przypadkach wymagających hospitalizacji oraz dializ. Chorzy z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), chorzy w podeszłym wieku oraz chorzy przyjmujący leki moczopędne stanowią grupy ryzyka wystąpienia zmniejszenia objętości płynów wewnątrznaczyniowych lub niedociśnienia.

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.

Posocznica i odmiedniczkowe zapalenie nerek

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń dróg moczowych, w tym posocznicę i odmiedniczkowe zapalenie nerek, wymagające hospitalizacji u chorych otrzymujących inhibitory SGLT-2, w tym produkt leczniczy Invokana®. Leczenie inhibitorami SGLT-2 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 SGLT-2, 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.

9.1.2.2. 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 146.

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

Działanie niepożądane (kod ICD 10)	Placebo	Invokana® 100 mg	Invokana® 300 mg
	Częstość występowania**, n (%)		
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 uropesę (posocznicę 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%).

Nefropatia 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 *CREDESCENCE*⁶⁴. W badaniu 2201 chorych otrzymywało produkt leczniczy Invokana®, czas ekspozycji wynosił 137 tygodni.

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

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

⁶⁴ Szczegółowe dane z badania *CREDESCENCE* przedstawiono w załączniku

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® 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® względem schematu bez KAN 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 147.
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 148.
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 149.

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

Dane demorficzne	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 doświadczali 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 (≥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 *CREDESCENCE* 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 względem schematu bez KAN.

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 względem schematu bez KAN 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 względem schematu bez KAN 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 i odmiedniczkowe zapalenie nerek;
 - martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera).
-

9.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

9.1.3.1. 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.

Niezależnie od wartości parametru eGFR przed rozpoczęciem leczenia, u chorych stosujących KAN wystąpił początkowy spadek wartości eGFR, który następnie ulegał wyhamowaniu z upływem czasu.

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.

Dostępne są dane kliniczne odnoszące się do stosowania KAN w leczeniu cukrzycowej choroby nerek (eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) z albuminurią lub bez. Obie grupy odniosły korzyści, jednak chorzy z albuminurią mogą odnieść większe korzyści z leczenia KAN.

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

Ze względu na mechanizm działania, kanagliflozyna, zwiększając wydzielenie 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 chorzy z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorzy z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², chorzy stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, chorzy stosujący diuretyki lub chorzy w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Podczas pierwszych 6 tygodni leczenia 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 SGLT-2, 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. Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej wydaje się większe u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy wymagają stosowania insuliny.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać, 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. U niektórych chorych cukrzycowa kwasica ketonowa może być przedłużona po odstawieniu KAN, tj. może trwać dłużej niż oczekiwano na podstawie okresu półtrwania kanagliflozyny w osoczu. Obserwowano przedłużoną glukozurię wraz z utrzymującą się cukrzycową kwasimą ketonową. W przedłużające się okresy cukrzycowej kwasicy ketonowej mogą być zaangażowane czynniki niezależne od kanagliflozyny. Niedobór insuliny może przyczyniać się do przedłużonej cukrzycowej kwasicy ketonowej i po weryfikacji musi zostać skorygowany.

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

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorami SGLT-2 u chorych, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT-2, 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 SGLT-2.

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, stosowanie KAN wiązało się ze zwiększonym ryzykiem amputacji w obrębie kończyn dolnych w porównaniu z PLC (odpowiednio 0,63 w porównaniu z 0,34 zdarzeniami na 100 pacjentolat) i ten wzrost wystąpił szczególnie w odniesieniu do palców i śródstopia. W długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem chorych z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek nie stwierdzono różnicy w zakresie ryzyka amputacji w obrębie kończyn dolnych u chorych leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo.

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 chorych 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 SGLT-2. 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 chorych notowano większe spadki wartości eGFR.

Grzybicze zakażenia narządów płciowych

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

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

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

Zakażenia dróg moczowych

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek u chorych leczonych KAN, często prowadzących do przerwania leczenia. U chorych z powikłanymi zakażeniami dróg moczowych należy rozważyć tymczasowe podawania KAN.

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.

9.1.3.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 22 645 chorych z cukrzycą typu 2, w tym u 13 278 chorych leczonych kanagliflozyną i 9 367 chorych leczonych komparatorem, otrzymujących produkt leczniczy w 15 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. W badaniu dotyczącym wpływu na nerki, średni czas

ekspozycji u łącznie 4 397 chorych z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek wynosił 115 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 150.

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 [#]	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
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

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Procedury medyczne i chirurgiczne	Amputacje kończyn dolnych (głównie palców i śródstopia) 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 płamkowogrudkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa i wysypka pęcherzykowa

^związane ze złamaniem kości

^^wielomocz i częstomocz obejmują terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększone wytwarzanie 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 żołądździ lub napletka prącia obejmuje terminy: zapalenie żołądździ, zapalenie żołądździ i napletka prącia, zapalenie żołądździ 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

9.1.3.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na nerki z udziałem chorych z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek wskaźnik częstości przypisanych zdarzeń cukrzycowej kwasicy ketonowej wynosił, odpowiednio, 0,21 (0,5%, 12/2200) i 0,03 (0,1%, 2/2197) na 100 pacjento-lat obserwacji przy stosowaniu 100 mg kanagliflozyny i placebo; z 14 chorych z cukrzycową kwasicą ketonową u 8 (7 przyjmujących kanagliflozynę w dawce 100 mg i 1

przyjmującego placebo) wskaźnik eGFR przed rozpoczęciem leczenia wynosił od 30 do < 45 ml/min/1,73 m².

Amputacje kończyn dolnych

U chorych z cukrzycą typu 2 z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka CVD, stwierdzono 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 10 134 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.

Nie stwierdzono różnicy w zakresie ryzyka amputacji kończyn dolnych związanego ze stosowaniem kanagliflozyny w dawce 100 mg względem placebo [odpowiednio 1,2 w porównaniu z 1,1 zdarzenia na 100 pacjento-lat (HR: 1,11; 95% CI 0,79; 1,56)] w badaniu *CREDENCE*, długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na nerki z udziałem 4397 chorych z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek.

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 151.

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 osobołat)	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 chorych z co najmniej jedną amputacją, a nie całkowitej liczby zdarzeń amputacji. Czas obserwacji chorego liczony jest od dnia 1. do daty pierwszego zdarzenia amputacji. Niektórzy chorzy mieli więcej niż jedną amputację. Odsetek małych i dużych amputacji wyliczono 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 długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na nerki z udziałem chorych z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek wskaźnik częstości zdarzeń dotyczących nadmiernej utraty płynów wynosił odpowiednio, 2,84 i 2,35 zdarzenia na 100 pacjento-lat w grupie leczonej kanagliflozyną w dawce 100 mg oraz w grupie otrzymującej placebo. Zaobserwowano zależność wzrostu wskaźnika częstości zdarzeń wraz ze spadkiem wskaźnika eGFR. U chorych, u których wartość wskaźnika eGFR wynosiła od 30 do < 45 ml/min/1,73 m², wskaźnik częstości zdarzeń dotyczących utraty płynów był wyższy w grupie leczonej kanagliflozyną (4,91 zdarzenia na 100 pacjento-lat) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (2,60 zdarzenia na 100 pacjento-lat); jednakże w podgrupach chorych, u których wartość wskaźnika eGFR wynosiła ≥ 45 do < 60 oraz od 60 do < 90 ml/min/1,73 m², wartość wskaźnika częstości zdarzeń pomiędzy grupami była podobna.

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% chorych, 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 jedno zakażenie. 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 wystąpiło więcej niż jedno zakażenie. 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.

Jednak po wprowadzeniu do leku do obrotu u chorych leczonych kanagliflozyną zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek i urosepsy, co często prowadziło do przerwania leczenia.

Złamania kości

W badaniu dotyczącym układu sercowo-naczyniowego (CANVAS), przeprowadzonym u 4327 leczonych osób z rozpoznaną 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 dwóch innych badaniach długoterminowych i w badaniach przeprowadzonych z udziałem ogólnej populacji osób z cukrzycą nie zaobserwowano różnicy w zakresie ryzyka złamań przy stosowaniu kanagliflozyny w porównaniu z grupą kontrolną. W drugim badaniu, dotyczącym układu sercowo-naczyniowego (CANVAS-R), przeprowadzonym u 5807 leczonych osób z rozpoznaną 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 długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na nerki z udziałem 4 397 leczonych chorych z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek, wskaźnik częstości wszystkich orzeczonych złamań kości wynosił 1,2 zdarzenia na 100 pacjento-lat obserwacji zarówno w grupie leczonej kanagliflozyną w dawce 100 mg, jak i w grupie otrzymującej placebo. W innych badaniach kanagliflozyny z udziałem chorych z cukrzycą typu 2, obejmujących ogólną populację 7 729 chorych z cukrzycą, u których stwierdzono przypadki złamania kości, częstość

przypisanych złamań kości wynosiła odpowiednio: 1,2 i 1,1 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 chorych

Chorzy 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 chorych 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 chorych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2

U chorych 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 mg 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. Chorzy 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.

Zaburzenia czynności nerek u chorych z cukrzycową chorobą nerek w przebiegu cukrzycy typu 2

W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na nerki z udziałem chorych z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek zdarzenia dotyczące nerek występowały często w obydwu grupach, ale rzadziej w grupie przyjmującej kanagliflozynę (5,71 zdarzenia na 100 pacjento-lat) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (7,91 zdarzenia na 100 pacjento-lat). Poważne i ciężkie zdarzenia związane z nerkami również występowały rzadziej w grupie leczonej kanagliflozyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość występowania zdarzeń związanych z nerkami była niższa w grupie leczonej kanagliflozyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo we wszystkich trzech przedziałach wartości wskaźnika eGFR; najwyższą częstość występowania zdarzeń związanych z nerkami zaobserwowano w grupie, w której wartość wskaźnika eGFR wynosiła od 30 do $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (odpowiednio 9,47 w porównaniu z 12,80 zdarzenia na 100 pacjento-lat w grupie leczonej kanagliflozyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo).

W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na nerki nie zaobserwowano różnicy w zakresie stężenia potasu w surowicy, wzrostu częstości zdarzeń niepożądanych dotyczących hiperkaliemii ani bezwzględnego ($> 6,5 \text{ mEq/l}$) lub względnego ($> \text{górna granica normy i } > 15\%$

wzrost od wartości wyjściowych) wzrostu stężenia potasu w surowicy w grupie leczonej kanagliflozyną w dawce 100 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Nie zaobserwowano odmienności pomiędzy poszczególnymi leczonymi grupami w zakresie nieprawidłowości w stężeniu fosforanów ani łącznie, ani w którejkolwiek grupie eGFR (od 45 do < 60 lub od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² [CrCl od 45 do < 60 lub od 30 do < 45 ml/min]).

9.1.4. 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 wewnątrznaczyniowa⁶⁵.

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

⁶⁵ w aktualnym *ChPL Invokana®* wskazano, iż nadal nie ustalono mechanizmów, przez co nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka

wystąpi poważne powikłanie, co najmniej do jego ustąpienia. W warunkach zwiększonej ostrożności zalecono obserwację chorych pod kątem wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów utraty wody i elektrolitów oraz zapewnić chorym wystarczające nawodnienie, aby zapobiec zmniejszeniu objętości płynu zewnątrzkomórkowego.

9.1.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports i bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* jak i na stronie *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań 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 20.09.2023 r.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia w procedurach medycznych i chirurgicznych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia w procedurach medycznych i chirurgicznych.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 152.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 20.09.2023 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 956
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 061
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 905
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2 934
Procedury medyczne i chirurgiczne	3 790
Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza WHO (data zbierania danych: 20.09.2023 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6 971
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 583
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4 076
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 602
Procedury medyczne i chirurgiczne	3 632

10. Ograniczenia

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

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem wszystkich refundowanych komparatorów. Niemniej 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 *Russell-Jones 2009* poprzez grupę PLC+MET+SU jako wspólną referencję. Co więcej, dodatkowo w analizie przedstawiono wyniki z publikacji *Neal 2015* dla terapii dwulekowej obejmującej skojarzenie KAN z insuliną;
- populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych chorych na DM2 z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej (trójlekowej) z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z HbA_{1c} >7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym. Ponieważ w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy w którym uczestniczyliby tylko chorzy z takiej populacji i w którym porównywano by badaną interwencję względem wskazanych komparatorów, zdecydowano o włączeniu do analizy badań dla szerszej populacji chorych, stanowiących najlepsze dostępne źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN. 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. 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. 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 SGLT-2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*) oraz dane z programu badawczego *CANVAS*, do którego włączono chorych z podwyższonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Ponadto przedstawiono także dane z publikacji *Young 2021*, stanowiącej analizę *post-hoc* do programu badawczego *CANVAS*. Zamieszczono w niej analizę dotyczącą wpływu KAN na zdarzenia sercowo-naczyniowe w zależności od wyjściowej intensywności leczenia p/cukrzycowego, czasu trwania cukrzycy i początkowego stężenia hemoglobiny glikowanej. Należy podkreślić, iż w publikacji *Young 2021* wyodrębniono m.in. dane dla podgrupy chorych z HbA_{1c} 7,0-7,5%, stanowiącej rzeczywistą populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy (u chorych z HbA_{1c} ≥7,5% kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce);

- 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*;
- 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 takim przypadku;
- w badaniu *Neal 2015* wyniki dla 52 tyg. dotyczyły populacji chorych przyjmujących insulinę, niezależnie od konieczności zastosowania terapii ratunkowej;
- 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 raz na dobę. W badaniu *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 *Russell-Jones 2009* jedynie PLC podawano w sposób zaślepiiony. InsGLAR metforminę i glimepiryd stosowano bez zaślepienia, co wpływa na zwiększenie ryzyka błędu systematycznego 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 *Russell-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 publikacje, w których przedstawiono dodatkowe 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;

-
- badanie CANVAS nie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotez w podgrupach chorych oraz wykonywania wielokrotnych porównań;
 - w części analizowanych badań nie wskazano szczegółowych danych na temat stosowanych przez chorych schematów leczenia (rodzaj leków p/cukrzycowych, monoterapia, terapia dwu- lub trójlekowa).
-

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

11.1. Ocena skuteczności

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

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

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

W badaniu CANTATA-D2 **BMI <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. **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-MSU⁶⁶

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

⁶⁶ 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

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 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 *Russell-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.

Ocena skuteczności KAN+MET+SITA vs PLC+MET+SITA na podstawie wyników badania *Rodbard 2016*

W badaniu *Rodbard 2016* po 26 tygodniach terapii, zmiana stężenia **HbA_{1c}**, zmiana stężenia **FPG**, zmiana **masy ciała**, zmiana **skurczowego ciśnienia** krwi, zmiana **rozkurczowego ciśnienia** krwi względem wartości początkowych była większa w grupie stosującej KAN+MET+SITA niż w grupie kontrolnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Większy odsetek chorych w grupie KAN+MET+SITA osiągnął określone stężenie HbA_{1c} w porównaniu z grupą PLC + MET + SITA. Stężenie HbA_{1c} <7,0% oraz HbA_{1c} <8,0% w 26. tygodniu osiągnęło odpowiednio 32,3% oraz 70,8% chorych w grupie KAN oraz 12,2% oraz 39,0% chorych w grupie PLC. Dodatkowo raportowano także rzadsze występowanie HbA_{1c} >9% w grupie KAN + MET + SITA. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Skuteczność KAN została również wykazana w zakresie wpływu na określone ciśnienie krwi zdefiniowane jako <140/90 mmHg oraz <130/80 mmHg. W 26 tyg. leczenia istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie KAN + MET + SITA osiągnął obydwie docelowe wartości ciśnienia krwi względem schematu bez KAN.

W badaniu *Rodbard 2016* raportowano również większą zmianę stężenia cholesterolu LDL i HDL w grupie KAN w porównaniu z PLC. Leczenie KAN + MET + SITA nie było jednak skuteczniejsze od PLC w zakresie redukcji stężenia trójglicerydów.

Ocena skuteczności KAN + INS vs PLC+INS na podstawie wyników badania *Neal 2015*

Ocenę skuteczności w ramach porównania KAN+INS vs PLC+INS przedstawiono na podstawie wyników badania *Neal 2015*⁶⁷. Przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 18 oraz 52 tygodnie.

Średnia zmiana **stężenia HbA_{1c}** względem wartości początkowych w 18 tyg. leczenia dla obu rozpatrywanych dawek KAN (100 mg oraz 300 mg) była większa niż w grupie kontrolnej. W 18. tygodniu leczenia różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej. Zbliżoną redukcję stężenia HbA_{1c} względem schematu bez KAN zaobserwowano również w 52 tyg. leczenia KAN w dawce 100 oraz 300 mg. Dla obu rozpatrywanych dawek KAN (100 mg i 300 mg), częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0% (53 mmol/mol) w 18 tyg. była istotnie statystycznie większa niż w grupie kontrolnej. Podobne efekty leczenia KAN raportowano dla omawianego punktu końcowego w 52 tyg. (zarówno dla dawki KAN 100 mg jak i 300 mg).

W badaniu nastąpiła istotna statystycznie redukcja **stężenia FPG** w 18 tyg. leczenia KAN względem wartości początkowych, na korzyść interwencji badanej. Statystycznie istotne różnice względem schematu bez KAN raportowano zarówno dla dawki KAN 100 mg, jak i 300 mg. Leczenie KAN w dawce 100 mg było związane z istotną statystycznie redukcją **masy ciała** w porównaniu z grupą kontrolną w 18 tyg. Podobne wyniki zaobserwowano również w 52 tyg. leczenia.

⁶⁷ Zdecydowano o uwzględnieniu danych z tej publikacji (jako uzupełnienie danych z porównania pośredniego) gdyż nie odnaleziono badań dla terapii 3-lekowej KAN z insuliną spełniających kryteria włączenia do analizy. Celem tego badania cząstkowego było określenie wpływu kanagliflozyny (stosowanej w skojarzeniu z insuliną w dawce ≥ 20 j.m./dobę) na wyniki dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji dla 18-tygodniowego okresu obserwacji u chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii

11.2. Ocena bezpieczeństwa

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.

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).

Terapia trójlekowa – porównanie pośrednie KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU na podstawie wyników badania *CANTATA-MSU* i badania *Russell-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 niepożądane z 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.

Ocena bezpieczeństwa KAN+MET+SITA vs PLC+MET+SITA na podstawie wyników badania Rodbard 2016

W badaniu *Rodbard 2016* nie wystąpił żaden przypadek zgonu. Nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami chorych przyjmujących KAN+MET+SITA oraz PLC+MET+SITA w zakresie częstości występowania **zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz epizodów hipoglikemii (również hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia).**

Do najczęstszych **zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania** należały zdarzenia związane z diurezą osmotyczną, zakażenia grzybicze narządów płciowych oraz zakażenia dróg moczowych. Różnice między grupami nie były jednak znamienne statystycznie.

Obserwowane w czasie 26 tygodni zmiany parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa dla kanagliflozyny.

Ocena bezpieczeństwa KAN + INS vs PLC+INS na podstawie wyników badania *Neal 2015*

Częstość występowania **zgonów** była wyższa w grupie chorych przyjmujących INS w porównaniu z chorymi leczonymi KAN+INS. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie. **Ciężkie zdarzenia niepożądane** w 52 tyg. leczenia wystąpiły u około 17% chorych w grupie INS, 14% chorych w grupie KAN 100 mg + INS oraz 15% chorych w grupie KAN 300 mg + INS. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 52 tyg. leczenia wystąpiły u około 21% chorych w grupie INS, 34% chorych w grupie KAN 100 mg + INS oraz 39% chorych w grupie KAN 300 mg + INS. Różnice między grupami były istotne statystycznie na niekorzyść grup badanych.

Udokumentowane **epizody hipoglikemii** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie KAN 100 mg względem schematu bez KAN. Hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia występowała u niewielkiej liczby chorych, zarówno leczonych KAN w dawce 100 mg, jak i 300 mg. Różnice między grupami względem schematu bez KAN nie były istotne statystycznie.

W przypadku leczenia KAN w dawce 100 mg oraz 300 mg, istotnie statystycznie częściej raportowano występowanie zakażeń grzybiczych narządów płciowych (zarówno u kobiet, jak i mężczyzn) oraz AE związanych z diurezą osmotyczną względem schematu bez KAN. W grupie chorych leczonych KAN 300 mg, dodatkowo istotnie statystycznie częściej występowały AE związane z objętością wewnątrznaczyniową.

11.3. 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 w ramach terapii skojarzonej trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z HbA1c >7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym.

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 subpopulacji). 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 populacji docelowej 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 SGLT-2 (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 podgrupach chorych, w tym chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, chorych z nadciśnieniem 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.

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 z chorobą sercowo-naczyniową 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 SGLT-2 (w tym KAN) lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) z badania *CVD-REAL* wskazują iż stosowanie inhibitorów SGLT-2 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 SGLT-2). Wykazano także iż stosowanie inhibitorów SGLT-2 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.

11.4. 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). Częstość występowania ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie mniejsza w grupie KAN niż w grupie PLC w podgrupach chorych z 0-1 terapią w wywiadzie, ze stężeniem HbA_{1c} $> 8,0\% \leq 9,0\%$ oraz czasem

trwania cukrzycy ≥ 16 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), w tym we wszystkich podgrupach analizowanych *post hoc*. 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 istotnie 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 złamań niskoenergetycznych 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.

11.5. 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 skojarzeniu 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 z terapii KAN u zwykle otyłych chorych z DM2. Zmniejszenie masy ciała wydaje się być spowodowane 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 wystąpienia 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.

11.6. 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 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 wynikające 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 z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, chorych z nadciśnieniem 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. Dane z publikacji *Young 2021* dostarczają informacji na temat działania KAN u chorych z wyjściowym stężeniem HbA_{1c} >7,0% ≤7,5%, a więc w rzeczywistej populacji docelowej będącej przedmiotem niniejszego wniosku.

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 chorych dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię.**

12. 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 chorych**. 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 2023, 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 zgodne z zaleceniami z aktualnych wytycznych klinicznych** [PTD 2023, CADTH 2015].

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. 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 z DM2 z HbA_{1c} > 7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym istnieje obecnie wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna.** Chorzy ci nie mają dostępu do innowacyjnego leczenia cukrzycy typu 2 zgodnego z treścią aktualnych wytycznych klinicznych. Dostęp do odpowiedniego leczenia może wpłynąć na poprawę efektów leczenia, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia groźnych powikłań w tej grupie chorych.

Przedmiotem niniejszej analizy jest kanagliflozyna, która jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2. 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 SGLT-2 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 leczeni nieskutecznie np. metforminą, często obawiają się rozpoczęcia insulinoterapii [Sterczyński 2019].

Wytyczne kliniczne nie ograniczają populacji chorych odnoszących korzyści z zastosowania inhibitorów SGLT-2 względem określonego poziomu hemoglobiny glikowanej – leki te są zalecane w szerokiej populacji chorych z niewłaściwie kontrolowaną glikemią (HbA_{1c} > 7,0 %). **Mimo to, obecnie produkt leczniczy Invokana® jest refundowany w Polsce w leczeniu**

jedynie wąskiej populacji chorych⁶⁸. Lek Invokana® nie jest obecnie refundowany w Polsce w ramach terapii trójlekowej u chorych z DM2 z HbA_{1c} >7,0% i <7,5%. **U tych chorych istnieje obecnie wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna.** Chorzy ci nie mają dostępu do innowacyjnego leczenia cukrzycy typu 2 za pomocą produktu leczniczego Invokana®. Refundacja leku Invokana® w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię 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.**

Wnioskowana populacja docelowa obejmuje zniesienie aktualnego ograniczenia w dostępie do leczenia KAN w zakresie poziomu HbA_{1c} (≥7,5%). Jest to zgodne z oczekiwaniami środowiska diabetologicznego i spójne z obecnie rekomendowanym przez PTD ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą (HbA_{1c} wynosząca nie więcej niż 7%) oraz z aktualnymi zaleceniami odnośnie populacji chorych u których należy wdrożyć terapię flozynami (w wytycznych klinicznych brak ograniczenia względem poziomu HbA_{1c}).

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+SITA lub MET+SU w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii. Odnaleziono badanie randomizowane porównujące bezpośrednio KAN+MET+SU z SITA+MET+SU (badanie *CANTATA-D2*) oraz badanie randomizowane porównujące bezpośrednio KAN+MET+SU z PLC+MET+SU (badanie *CANTATA-MSU*). Ocenę skuteczności w ramach porównania KAN+MET+SITA vs

⁶⁸ wskazanie objęte refundacją jest następujące: cukrzyca typu 2, u chorych leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo - naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość

PLC+MET+SITA przedstawiono na podstawie wyników badania *Rodbard 2016*. W przypadku terapii trójlekowej nie odnaleziono badania randomizowanego umożliwiającego porównanie KAN stosowanej w ramach terapii trójlekowej z insuliną bazową. Niemniej jednak podjęto próbę wykonania porównania pośredniego, które pozwoliło na przedstawienie w analizie dodatkowego porównania KAN+MET+SU względem metforminy podawanej w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z insuliną bazową – na podstawie badania *CANTATA-MSU* i *Russell-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-D2* oraz *CANTATA-MSU* i *Rodbard 2016* oceniono jako wysoką. Jakość danych z porównania pośredniego na podstawie danych z randomizowanego podwójnie zaślepionego badania *CANTATA-MSU* i randomizowanego badania *Russell-Jones 2009*, w którym podwójne zaślepienie dotyczyło wyłącznie grup stosujących LIR i PLC obniżono do oceny średniej.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badania kliniczne i 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 obejmuje chorych z HbA_{1c} >7%. 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 KAN stosowanej w 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.

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. 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 SGLT-2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania *CVD-REAL* (publikacja *Cavender 2018*) oraz dane z programu badawczego *CANVAS* do którego włączono chorych z podwyższonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Przedstawiono także dane z publikacji *Young 2021*, stanowiącej analizę *post-hoc* do programu badawczego *CANVAS*. Zamieszczono w niej analizę dotyczącą wpływu KAN na zdarzenia sercowo-naczyniowe w zależności od wyjściowej intensywności leczenia p/cukrzycowego, czasu trwania cukrzycy i początkowego stężenia hemoglobiny glikowanej. Należy podkreślić, iż w publikacji *Young 2021* wyodrębniono m.in. dane dla podgrupy chorych z HbA_{1c} 7,0-7,5%, stanowiącej rzeczywistą populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy (u chorych z HbA_{1c} ≥7,5% kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce).

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 SGLT-2, w tym KAN stosowanej m.in. w terapii skojarzonej trójlekowej u chorych na DM2. Wyniki przeglądów wskazują, że KAN może stanowić skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u chorych wymagających terapii skojarzonej z MET oraz SU. W większości przeglądów stwierdzono, że terapia skojarzona KAN z MET oraz SU prowadzi do redukcji stężenia HbA_{1c} oraz redukcji nadmiernej masy ciała (zarówno w porównaniu z PLC, jak i aktywnymi komparatorami, takimi jak inhibitory SGLT-2 czy agoniści GLP-1). Dodatkowo, wykazano również, że stosowanie KAN w terapii trójlekowej może przyczyniać się do skuteczniejszego obniżenia skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z komparatorami (przeglądy systematyczne *Singh 2017*, *EUnetHTA 2014*).

Stosowanie KAN może być jednak związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń dróg moczowo-płciowych.

Pomimo, że w niniejszym raporcie analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż 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 stosowanej w terapii trójlekowej w porównaniu z analizowanymi komparatorami w populacji docelowej.

W rejestrach badań klinicznych odnaleziono 1 przerwane, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IV, którego celem była ocena skuteczności inhibitora SGLT-2 (KAN) jako terapii dodanej do leczenia insuliną U-500 w celu kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2.

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.

Pierwszorzędowym 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. PTD zaleca osiągnięcie stężenia hemoglobiny glikowanej poniżej 7%, ciśnienia krwi poniżej 130/80 mm Hg i stężenia cholesterolu LDL poniżej 70 mg/dl u większości dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Parametry te mają korzystny wpływ na redukcję ryzyka wystąpienia powikłań cukrzycy i chorób współistniejących [PTD 2023]. Aktualne wytyczne kliniczne zalecają stosowanie w leczeniu cukrzycy opcji terapeutycznych

które nie zwiększają ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz nie powodują przyrostu masy ciała [PTD 2023].

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 ponadto, iż **terapia KAN związana jest z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała** niż w przypadku komparatorów. 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 uspoźnienie 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. Choć 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 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 lepszego stosowania 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} >7 % oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-

naczyniowym 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 pierwszorzędownego 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))⁶⁹ [Perkovic 2019].

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, wykazano, iż terapia KAN może zwiększać ryzyko amputacji kończyn dolnych, ale jak podkreślono w komunikacie URPLW MiPB przypuszczalnie pewną rolę w tym przypadku może odgrywać związane ze stosowaniem KAN odwodnienie i zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa. W związku 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. W badaniach klinicznych stwierdzano także większą częstość występowania w grupie KAN niż w grupach kontrolnych zakażeń grzybiczych narządów płciowych, co wynika ze zwiększonego wydzielania glukozy do moczu w mechanizmie hamowania SGLT-2 przez KAN. Należy jednak podkreślić, iż większość raportowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i ustąpiła po wdrożeniu odpowiedniego leczenia.

W 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 dorosłych chorych na DM2 z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej (trójlekowej) z innymi

⁶⁹ Wyniki przedstawiono w załączniku 13.2

lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z HbA1c >7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

13. Załączniki

13.1. Dodatkowe wyniki z badania Neal 2015

Tabela 153.

Skuteczność KAN w dawce 100 oraz 300 mg w 18. tyg. w populacji chorych bez względu na konieczność zastosowania terapii ratunkowej

	18 weeks	
	Difference (95% CI) Canagliflozin 100 mg versus placebo (n = 674 vs 668)*	Difference (95% CI) Canagliflozin 300 mg versus placebo (n = 671 vs 668)*
HbA _{1c} [†]		
%	-0.61 (-0.69, -0.53)	-0.72 (-0.80, -0.65)
mmol/mol	-6.7 (-7.5, -5.8)	-7.9 (-8.7, -7.1)
% change in body weight [†]	-2.0 (-2.3, -1.7)	-2.5 (-2.8, -2.2)
FPG (mmol/L) [†]	-1.2 (-1.4, -0.9) [‡]	-1.5 (-1.8, -1.3)
SBP (mmHg)	-2.2 (-3.6, -0.9)	-4.2 (-5.6, -2.9)
DBP (mmHg)	-0.9 (-1.7, -0.1)	-1.7 (-2.5, -0.9)
Proportion (%) HbA _{1c} <7.0% [†]	11.2 (7.4, 15.0)	17.4 (13.4, 21.4)
% change in HDL cholesterol	1.1 (-0.7, 2.9)	4.5 (2.7, 6.3)
% change in triglycerides	-1.7 (-6.0, 2.6)	-3.7 (-8.0, 0.6)
% change in LDL cholesterol	4.6 (-1.6, 10.7)	5.3 (-0.9, 11.4)
% change in total cholesterol	0.7 (-1.2, 2.5)	2.7 (0.9, 4.6)
% change in LDL:HDL cholesterol ratio	3.0 (-3.3, 9.2)	0.7 (-5.6, 6.9)
% change in non-HDL cholesterol	0.4 (-2.1, 3.0)	2.1 (-0.5, 4.6)

*w przypadku brakujących danych zastosowano imputację LOCF (ang. *last observation carried forward*);

[†]oznacza punkty końcowe, które zostały wstępnie określone do testowania hipotez w 18 tyg.;

[‡] p < 0,001 względem schematu bez KAN dla wszystkich wstępnie określonych hipotez

Tabela 154.

Skuteczność KAN w dawce 100 oraz 300 mg w 18. tyg. i 52. tyg. w populacji chorych przyjmujących dowolną dawkę insuliny (> 0 j.m./dzień)

	18 weeks		52 weeks	
	Difference (95% CI) Canagliflozin 100 mg versus placebo (n = 693 vs 671) [†]	Difference (95% CI) Canagliflozin 300 mg versus placebo (n = 688 vs 671) [†]	Difference (95% CI) Canagliflozin 100 mg versus placebo (n = 710 vs 706) [†]	Difference (95% CI) Canagliflozin 300 mg versus placebo (n = 702 vs 706) [†]
HbA _{1c} [†]				
%	-0.62 (-0.70, -0.54)	-0.73 (-0.81, -0.65)	-0.59 (-0.68, -0.49)	-0.74 (-0.84, -0.65)
mmol/mol	-6.8 (-7.7, -5.9)	-8.0 (-8.9, -7.1)	-6.4 (-7.4, -5.4)	-8.1 (-9.2, -7.1)
% change in body weight [†]	-1.9 (-2.2, -1.6)	-2.4 (-2.7, -2.1)	-2.7 (-3.2, -2.3)	-3.5 (-4.0, -3.1)
FPG (mmol/L) [†]	-1.19 (-1.44, -0.93)	-1.60 (-1.86, -1.35)	-1.15 (-1.41, -0.888)	-1.49 (-1.76, -1.23)
SBP (mmHg)	-2.54 (-3.86, -1.22)	-4.28 (-5.61, -2.95)	-3.28 (-4.66, -1.90)	-6.38 (-7.77, -4.99)
DBP (mmHg)	-1.1 (-1.9, -0.3)	-1.8 (-2.6, -1.0)	-1.2 (-2.0, -0.3)	-2.5 (-3.3, -1.6)
Proportion (%) HbA _{1c} <7.0% [†]	11.6 (7.9, 15.3)	17.4 (13.4, 21.4)	12.6 (8.7, 16.6)	18.0 (13.9, 22.1)
% change in HDL cholesterol	1.1 (-0.8, 2.9)	4.7 (2.8, 6.5)	2.3 (0.5, 4.0)	5.0 (3.3, 6.7)
% change in triglycerides	-1.7 (-6.0, 2.7)	-2.9 (-7.3, 1.4)	-1.5 (-6.3, 3.3)	-5.6 (-10.4, -0.8)
% change in LDL cholesterol [‡]	4.8 (-1.4, 10.9)	5.0 (-1.2, 11.2)	2.8 (-2.5, 8.0)	6.6 (1.3, 11.9)
% change in total cholesterol	0.7 (-1.2, 2.5)	2.9 (1.1, 4.8)	1.3 (-0.7, 3.4)	3.1 (1.1, 5.2)
% change in LDL:HDL cholesterol ratio [‡]	3.3 (-2.9, 9.5)	0.5 (-5.7, 6.6)	0.6 (-4.9, 6.0)	0.7 (-4.8, 6.2)
% change in non-HDL cholesterol	0.5 (-2.1, 3.0)	2.2 (-0.3, 4.8)	1.3 (-1.7, 4.3)	2.6 (-0.4, 5.6)

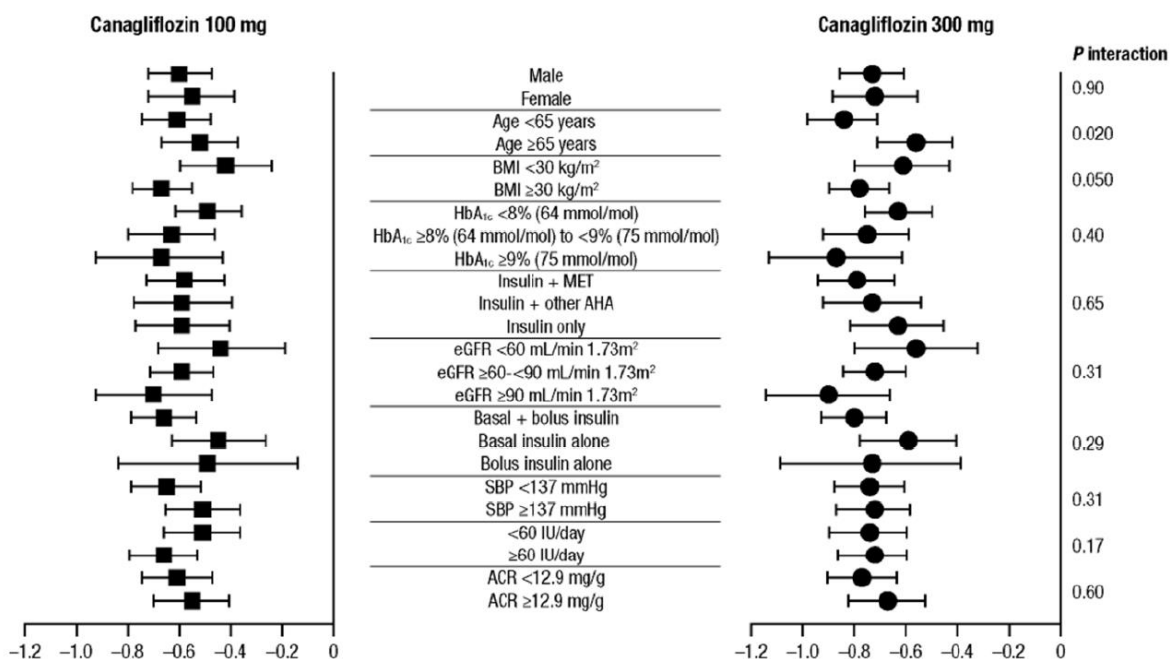
*w przypadku brakujących danych zastosowano imputację LOCF (ang. *last observation carried forward*);

†oznacza punkty końcowe, które zostały wstępnie określone do testowania hipotez w 18 tyg.;

‡Dane odstające u 2 chorych zostały wykluczone z analiz dla 52. tyg.; różnice (95% CI) względem schematu bez KAN dla KAN w dawce 100 i 300 mg z uwzględnieniem wartości odstających: LDL, odpowiednio 15,1% (-0,5; 30,7) oraz 7,4% (-8,7; 22,7); LDL/HDL, odpowiednio 10,1% (-2,7; 22,9) oraz 0,8% (-12,1; 13,7).

Tabela 155.

Skuteczność KAN w dawce 100 oraz 300 mg w 52. tyg. w zakresie zmiany stężenia HbA_{1c} w podgrupach dla w zależności od charakterystyki wyjściowej chorych



13.2. 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;
- 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 156.

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/1,73m²					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					
Drugorzędowy punkt końcowy											

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		
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*
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*				

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			
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)

13.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 157

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>The Effect of add-on Canagliflozin in Patients with type 2 Diabetes Treated with ≥200 units per day of U-500 Insulin</i>	NCT02597309	Przerwane	Joslin Diabetes Center	RCT, grupy równoległe, podwójnie zaślepione, fazy IV	Ocena skuteczności inhibitora SGLT-2 (KAN) jako terapii dodanej do leczenia insuliną U-500 w celu kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2.	Listopad 2015 r.	Lipiec 2017 r.

Data wyszukiwania: 14.09.2023 r.

13.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

13.4.1. Etap I

Tabela 158.

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, kw]
#1	"Diabetes Mellitus" OR Diabetes	121 320	1 039 856
#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"	123 568	1 400 454
#3	#1 AND #2	57 182	330 691
#4	T2DM OR NIDDM OR DM2 OR T2D	14 412	99 671
#5	#3 OR #4	58 107	342 242
#6	Canagliflozin OR Canagliflocin OR Invokana OR jnj28431754 OR "jnj 28431754" OR "jnj-28431754" OR ta7284 OR "ta 7284" OR "ta-7284"	791	3 013 [^]
#7	#5 AND #6	692 [#]	2 172
#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	20 926 072 ^{^^}
#9	#7 AND #8	n/d	1 933
#10	[embase]/lim	n/d	1 105
#11	#10 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	n/d	293

#publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 681, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 11: 5 Cochrane Reviews, 4 Cochrane Protocols, 2 Clinical Answers

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor „tn”

^{^^}dotatkowo zastosowano deskryptor „it”

Data wyszukiwania: 14.09.2023 r.

Tabela 159.

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]	863 493
#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]	1 160 493
#3	#1 AND #2	261 849
#4	"NIDDM"[All Fields] OR "T2DM"[All Fields] OR "T2D"[All Fields] OR "DM2"[All Fields]	59 777
#5	#3 OR #4	264 452
#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]	1 835
#7	#5 AND #6	1 436
#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 "prospectively"[All Fields] OR "comparative"[All Fields] OR "comparative"[All Fields] OR "comparative"[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 "retrospective"[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]	18 752 893
#9	#7 AND #8	1 222

Data wyszukiwania: 14.09.2023 r.

13.4.2. Etap II

Tabela 160.

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, kw]
#1	"Diabetes Mellitus" OR Diabetes	121 321	1 042 229
#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"	123 569	1 403 392
#3	#1 AND #2	57 182	331 580
#4	T2DM OR NIDDM OR DM2 OR T2D	14 412	100 090
#5	#3 OR #4	58 107	343 170
#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	1 709	9 821 [^]
#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	1 041	5 709 [^]
#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	3 284	8 268 [^]
#9	Detemir OR Levemir OR NN304 OR "NN 304" OR "NN-304"	808	2 741 [^]
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	5 833	22 886
#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 Flumamine 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	14 606	50 533 [^]

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
	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 "Ia 6023" OR Ia6023 OR Maformin OR Meglucon OR Meguan OR Melbin OR Melformin OR Mellittin OR Merckformin OR Mescorit OR Metaformin OR Metfogamma OR Metforal OR Metformax OR Metformine OR Methformin OR Metiguanide OR Metomin OR Metphormin OR Miformin OR Neoform OR Nndg OR "Reglus-500" OR Riomet OR Risidon OR Siamformet OR Siofor OR Thiabet OR Vimetrol OR Walaphage		
#12	#5 AND #10 AND #11	1 360 [#]	2 089
#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	2 258 054 ^{^^}
#14	#12 AND #13	n/d	867
#15	[embase]/lim	n/d	480

[#]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 47: 42 Cochrane Reviews, 1 Cochrane Protocols, 4 Clinical Answers

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor „tn”

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor „it”

Data wyszukiwania: 27.09.2023 r.

Tabela 161.

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]	865 094
#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]	1 162 378
#3	#1 AND #2	262 362
#4	"NIDDM"[All Fields] OR "T2DM"[All Fields] OR "T2D"[All Fields] OR "DM2"[All Fields]	59 989
#5	#3 OR #4	264 974

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#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]	6 933
#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]	3 580
#8	"Detemir"[All Fields] OR "Levemir"[All Fields] OR "NN304"[All Fields] OR "NN 304"[All Fields] OR "NN-304"[All Fields]	1 140
#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 "aglucoase"[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]	3 895
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	14 108
#11	"Metformin"[All Fields] OR "Dimethylbiguanidine"[All Fields] OR "Dimethyldiguanide"[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 "Glucofage"[All Fields] OR "Glucofago"[All Fields] OR "Glucoform"[All Fields] OR "Glucoformin"[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 "Glucoatika"[All Fields] OR "Gludepatic"[All Fields] OR "Glufor"[All Fields] OR "Gluformin"[All Fields] OR "Glukophage"[All Fields] OR "Glumetformin"[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 "Haury mellin"[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]	33 635

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [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]	
#12	#5 AND #10 AND #11	1 219
#13	"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]	1 880 178
#14	#12 AND #13	558

Data wyszukiwania: 27.09.2023 r.

13.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 162.

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)	618
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)	23
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Canagliflozin OR Invokana) AND diabetes	76
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Canagliflozin OR Invokana)	27
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: 14.09.2023 r.

13.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Tabela 163.

Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Skeik 2023</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny jakości włączonych badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości	PubMed Poszukiwano publikacji w języku angielskim Data przeszukania baz: 01.01.2000 r. – 15.08.2022 r.	Prezentacja danych literaturowych i podsumowanie zaleceń dotyczących roli leków SGLT-2 i GLP-1 stosowanych u chorych na cukrzycę typu 2 z współistniejącymi chorobami układu krążenia, ze specjalnym uwzględnieniem choroby tętnic obwodowych.	<p>Chociaż istniały obawy dotyczące możliwego zwiększonego ryzyka amputacji zgłaszanego w przypadku leczenia KAN w porównaniu z PLC w badaniu CANVAS, nie zostały one potwierdzone na podstawie wyników zbiorczej analizy badań CANVAS i CREDENCE. Co więcej, takiej korelacji nie odnotowano również w badaniach dotyczących innych inhibitorów SGLT-2.</p> <p>W badaniu CANVAS 2,3% chorych miało amputację w wywiadzie w porównaniu z 5,3% z badania CREDENCE. Rozbieżność w zakresie ryzyka amputacji między badaniami przypisano różnicom między dwiema badanymi populacjami. Kluczowe różnice obejmują wykluczenie z badania CREDENCE chorych, którzy mieli w przeszłości amputacje atraumatyczne, odsetek chorych z chorobami układu krążenia w wywiadzie na początku badania oraz aktualizację protokołu badania CREDENCE w celu zminimalizowania niekorzystnego wpływu KAN na amputację (3% chorych trwale przerwało przyjmowanie badanego leku z przyczyn związanych z ryzykiem amputacji: 20 z powodu postrzeganego ryzyka i 110 w wyniku zdarzenia niepożądanego w obrębie kończyny dolnej). Analiza badań nie wykazała jednak wzrostu ryzyka amputacji w grupie KAN w porównaniu z PLC przed lub po aktualizacji protokołu badania CREDENCE (HR:1,03; 95% CI: 0,70; 1,54 vs HR: 1,34; 95% CI: 0,69; 2,66).</p> <p>Wyniki niniejszego przeglądu nie wskazują jednoznacznie na korzyść stosowania jednej klasy leków u chorych z chorobą tętnic</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>obwodowych. Równocześnie chorym z chorobą tętnic obwodowych należy zaoferować GLP-1, jeśli mają współistniejącą przewlekłą chorobę nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) i inną miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową z wysokim ryzykiem amputacji (wcześniejsza amputacja, owrzodzenia niedokrwienne lub neuropatia), natomiast inhibitory SGLT-2, należy zaproponować chorym ze współistniejącą niewydolnością serca i/lub cukrzycową chorobą nerek.</p>
Singh 2017	<p>Cook: 4/5 (brak oceny wiarygodności badań)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Wyszukiwanie do 30 grudnia 2016 r.</p> <p>Medline</p> <p>The Cochrane library</p> <p>Google scholar</p> <p><i>the clinicaltrials.gov</i></p> <p>Abstrakty konferencyjne z międzynarodowych konferencji.</p>	<p>Ocena skuteczności KAN i innych inhibitorów SGLT-2 oraz GLP-1 podawanych w najwyższych dozwolonych dawkach w leczeniu DM2.</p>	<p><u>Obniżenie stężenia HbA_{1c} [%]</u></p> <p>W przypadku KAN w skojarzeniu z MET i SU raportowano większą redukcję stężenia HbA_{1c} w porównaniu z PLC+MET+SU (odpowiednio: -1,06 dla KAN 300 mg, -0,85 dla KAN 100 mg vs -0,13 dla PLC). Zbieżne wyniki obserwowano również w przypadku KAN+MET+pioglitazon w porównaniu z PLC+ MET+pioglitazon: -1,03 dla KAN 300 mg, -0,89 dla KAN 100 mg vs -0,26 dla PLC.</p> <p>Większą redukcję stężenia HbA_{1c} raportowano również w przypadku skojarzenia KAN z MET+SU w porównaniu z empagliflozyną w skojarzeniu z MET+SU (-1,06 dla KAN 300 mg vs -0,77 dla EMPA) oraz z KAN+MET+pioglitazon vs empagliflozyna+MET+pioglitazon (-1,03 dla KAN 300 mg vs -0,7 dla EMPA).</p> <p>W przypadku porównania dla KAN względem inhibitorów SGLT-2 i długo działających agonistów GLP-1 w skojarzeniu z MET+SU jak i MET+pioglitazon, KAN 300 mg znajdowała się na trzecim miejscu pod względem obniżenia stężenia HbA_{1c}.</p> <p><u>Obniżenie masy ciała [kg]</u></p> <p>Raportowano większą redukcję masy ciała w przypadku terapii skojarzonej zarówno KAN+MET+SU jak i KAN+SU+pioglitazon w porównaniu z PLC (odpowiednio -2,5 dla KAN 300 mg, -1,9 dla KAN 100 mg vs -0,8 dla PLC oraz -3,7 dla KAN 300 mg, -2,6 dla KAN 100 mg vs -0,2 dla PLC).</p> <p>Obserwowano większą redukcję masy ciała dla KAN+MET+SU w porównaniu z EMPA+MET+SU (-2,5 dla KAN 300 mg vs -2,39 dla</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>EMPA) oraz dla KAN+MET+pioglitazon vs EMPA+MET+pioglitazon (-3,7 dla KAN 300 mg vs -1,5 dla EMPA).</p> <p>W przypadku porównania dla KAN względem inhibitorów SGLT-2 i długo działających agonistów GLP-1 w skojarzeniu z MET+SU, KAN 300 mg znajdowała się na drugim miejscu pod względem obniżenia masy ciała. Natomiast w przypadku porównania w skojarzeniu z MET+pioglitazonem KAN 300 mg znajdowała się na pierwszym miejscu pod względem redukcji masy ciała.</p> <p><u>Obniżenie skurczowego ciśnienia krwi [mmHg]</u></p> <p>Obserwowano większą redukcję skurczowego ciśnienia krwi w przypadku terapii skojarzonej zarówno KAN+MET+SU jak i KAN+SU+pioglitazon w porównaniu z PLC, odpowiednio -4,3 dla KAN 300 mg, -4,9 dla KAN 100 mg vs -2,7 dla PLC oraz -4,7 dla KAN 300 mg, -5,3 dla KAN 100 mg vs -1,2 dla PLC.</p> <p>Obserwowano większą redukcję skurczowego ciśnienia krwi dla KAN+MET+SU w porównaniu z EMPA+MET+SU (-4,3 dla KAN 300 mg vs -3,5 dla EMPA) oraz dla KAN+MET+pioglitazon vs EMPA+MET+pioglitazon (-4,7 dla KAN 300 mg vs -4,0 dla EMPA).</p> <p>W przypadku porównania dla KAN względem inhibitorów SGLT-2 i długo działających agonistów GLP-1 w skojarzeniu z MET+SU, KAN 300 mg znajdowała się na czwartym miejscu pod względem obniżenia skurczowego ciśnienia krwi. Natomiast w przypadku porównania w skojarzeniu z MET+pioglitazonem KAN 300 mg znajdowała się na drugim miejscu pod względem obniżenia skurczowego ciśnienia krwi.</p>
Mearns 2015	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Wyszukiwanie do maja 2014 r. Medline Cochrane CENTRAL Clinicaltrials.gov Strony HTA Kontakt z autorami publikacji w celu odnalezienia dodatkowych wyników	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwhiperlipidemicznych dodanych do terapii MET i SU u chorych na DM2, u których terapia skojarzona MET i SU jest nieskuteczna.	Do analizy włączono łącznie 20 badań, w tym 2 RCT oceniające terapię KAN w skojarzeniu z MET i SU (CANTATA-MSU i CANTATA-D2). W porównaniu z PLC / grupą kontrolną, KAN w skojarzeniu z MET i SU obniżała poziom HbA _{1c} (średnio o 4-11 mmol/mol). W porównaniu z innymi inhibitorami SGLT-2, KAN w terapii trójlekowej jako jedyna istotnie statystycznie obniżała poziom HbA _{1c} . Inhibitory SGLT-2, w tym KAN zmniejszały także masę ciała (1,43-2,07 kg) w porównaniu z PLC lub grupą kontrolną. W

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Referencje odnalezionych publikacji		<p>porównaniu z insuliną glargine oraz TZD, inhibitory SGLT-2 w tym KAN oraz akarboza i agoniści receptora GLP-1 istotnie statystycznie zmniejszały masę ciała (2,98-5,69 kg). Inhibitory SGLT-2, w tym KAN oraz rozyglitazon i liraglutyd zmniejszały skurczowe ciśnienie krwi w porównaniu do PLC, pioglitazonu, insuliny glargine i SITA (2,41-8,88 mm Hg).</p> <p>KAN, TZD, insulina glargine, SITA oraz liraglutyd zwiększały ryzyko hipoglikemii w porównaniu z PLC / kontrolą (RR, ryzyko względne: 1,92-7,47). KAN nie zwiększała ryzyka zakażenia dróg moczowych, jednakże zwiększała ryzyko zakażenia narządów płciowych 3,9-krotnie w porównaniu z PLC / kontrolą.</p>
Parveen 2015	Cook: 4/5 (brak oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Wyszukiwanie do marca 2014 r. PubMed MEDLINE Cochrane clinicaltrials.gov ctri.nic.in artykuły w języku angielskim	Ocena klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAN w leczeniu chorych na DM2.	<p>Do analizy włączono łącznie 13 badań RCT.</p> <p>KAN wraz z MET i SU spowodowała znaczną poprawę kontroli glikemii, o czym świadczą istotne statystycznie redukcje stężenia HbA_{1c} i FPG. Zmniejszenie stężenia HbA_{1c} w stosunku do wartości początkowej wyniosło -0,85% (-0,904; -0,524) (p<0,001) dla KAN 100 mg i -1,06% (-1,114; -0,732) (p<0,001) dla KAN 300 mg, a obniżenie FPG w stosunku do wartości początkowej wyniosło -1,1 mmol/l (-2,1; -1,1) i -1,7 mmol/l (-2,4; -1,4) (p<0,001) odpowiednio dla KAN 100 mg i KAN 300 mg. Obniżenie stężenia HbA_{1c} i FPG utrzymywało się przez 52 tygodnie. Kontrola glikemii była lepsza w przypadku KAN niż SITA 100 mg/dobę u chorych, u których oprócz SU stosowano MET. FPG zmniejszyło się o -0,3 mmol i -1,7 mmol/l (-1,9; -0,11) (p<0,001), stężenie HbA_{1c} o -0,66% (-5,5; -2,7) i -1,03% (-0,50; -0,25) (p=0,05) odpowiednio dla SITA i KAN.</p> <p>Leczenie KAN wraz z MET i pioglitazonem skutkowało poprawą kontroli glikemii, o czym świadczy obniżenie stężenia HbA_{1c} i FPG. Redukcja stężenia HbA_{1c} w stosunku do wartości początkowej wyniosła -0,92% (-1,06; -0,79) (p<0,001) dla KAN 100 mg i -1,03% (-1,17; -0,89) (p<0,001) dla KAN 300 mg, a obniżenie FPG w stosunku do wartości początkowej wyniosło -1,5 mmol/l (-1,8; -1,2) (p<0,001) i -1,8 mmol/l (-2,1; -1,4) (p<0,001) odpowiednio dla KAN 100 mg i 300 mg.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<p><i>EUnetHTA 2014</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>PubMed, Cochrane Library, strona clinicaltrials.gov, rejestry <i>The metaRegister of Controlled Trials, the Australian and New Zealand Clinical Trials Registry, The 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>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN w leczeniu chorych na DM2.</p>	<p>KAN może stanowić korzystną opcję terapeutyczną, gdy konieczne jest dodanie trzeciego leku do terapii dwulekowej: MET+SU i MET + pioglitazon.</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 <i>CORE</i>. Ocenę bezpieczeństwa oparto na dowodach z 9 badań klinicznych RCT III fazy (kontrolowanych placebo lub z aktywnym komparatorem w postaci glimepirydu lub sitagliptyny). Uwzględniono także dane z projektu badawczego <i>CANVAS</i> 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 terapii trójlekowej KAN w dawce 300 mg (w skojarzeniu z MET i SU) wykazała istotną statystycznie przewagę w redukcji poziomu HbA_{1c} w porównaniu z SITA w dawce 100 mg (średnia zmiana: odpowiednio -1% vs -0,7%). KAN w terapii trójlekowej w dawce 300 mg wykazała też statystycznie istotną przewagę w redukcji FPG w porównaniu z SITA w dawce 100 mg. 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</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>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 trójlekowej (z MET i SU) wykazano, że średnia zmiana wyniku dla KAN 300 mg wynosiła 0,9.</p> <p>Również w zakresie sumarycznego wyniku dla komponentu psychicznego kwestionariusza SF-36 nie wykazano zmiany po 52 tygodniach leczenia. Dla terapii trójlekowej (z MET i SU) wykazano, że średnia zmiana wyniku dla KAN 300 mg wynosiła 1,1.</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów, aby ustalić, czy kanagliflozyna ma jakkolwiek 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 względem schematu bez KAN i w porównaniu z 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 przestrzeżenie przez</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>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>

13.7. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 164.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE				
		Skeik 2023	Singh 2017	Mearns 2015	Parveen 2015	EUnetHTA 2014
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	b/d	TAK	b/d	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	b/d	TAK	b/d	b/d
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE				
		Skeik 2023	Singh 2017	Mearns 2015	Parveen 2015	EUnetHTA 2014
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d	n/d	TAK	n/d	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	n/d	TAK	n/d	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	NIE	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	TAK	NIE	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

**odpowieź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

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

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 przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

13.8.1. CANTATA-D2

CANTATA-D2 (Scherthaner 2013, Bailey 2014, Traina 2014)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, zaślepienie (pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania⁷⁰; 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 chorych⁷¹, 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>

⁷⁰ 2 tyg. przed etapem głównym badania liczoną od tyg. 0.

⁷¹ 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 (Scherthner 2013, Bailey 2014, Traina 2014)

Liczba ośrodków: 140 w 17 krajach;

Okres obserwacji: 52 tyg. (etap *run-in* z PLC: 2 tyg.; etap główny badania: 52 tyg.; dodatkowy okres obserwacji: 4 tyg.);

Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana stężenia HbA_{1c} w 52. tyg. badania względem wartości początkowych – gdy wykazano *non-inferiority* KAN (300 mg)+MET+SU względem SITA+MET+SU, protokół określał stopniową ocenę *superiority*. Hipoteza *non-inferiority* mogła zostać potwierdzona, jeśli różnica między grupą badaną a kontrolną nie przekraczała 0,3%. W przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* testowano hipotezę *superiority*. Hipoteza *superiority* została potwierdzona, jeśli górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną była mniejsza niż 0,0%. P-wartości raportowano wyłącznie dla wcześniej zdefiniowanych porównań. W analizie podgrup zastosowano statystyki opisowe i przedstawiono 95% CI dla zmian HbA_{1c}; wszystkie testy statystyczne zostały zinterpretowane dla dwustronnego poziomu istotności wynoszącego 5%, a wszystkie CI dla dwustronnego poziomu ufności wynoszącego 95%;

Podejście do testowania hipotezy: dla pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiana stężenia HbA_{1c} w 52. tygodniu, względem wartości początkowej) *non-inferiority* delta wynosiła 0,3%.

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 $\geq 16,7$ mmol/l (300 mg/dl) w fazie wstępnej poprzedzającej randomizację;
- stwierdzona w wywiadzie cukrzyca typu 1, choroba sercowo-naczyniowa lub niekontrolowane nadciśnienie;
- chorzy leczeni agonistami PPAR- γ , poddani insulinoterapii lub terapii innym inhibitorem SGLT-2, lub jakimkolwiek innym lekiem przeciwhiperglikemicznym (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 μ mol/l (mężczyźni) lub ≥ 115 μ mol/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)

CANTATA-D2 (Scherthaner 2013, Bailey 2014, Traina 2014)			
	<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)
	<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	Poniżej wymaganej dziennej dawki minimalnej	7 (1,9)	5 (1,3)

CANTATA-D2 (Scherthner 2013, Bailey 2014, Traina 2014)			
początku badania, n (%)	Powyżej lub równe wymaganej dziennej dawce minimalnej	370 (98,1)	373 (98,7)
Zmiana dawki SU, n (%)	Bez zmiany	345 (91,5)	338 (89,4)
	Zmieniona	32 (8,5)	40 (10,6)
	Zwiększona	31 (8,2)	33 (8,7)
	Zmniejszona	3 (0,8)	5 (1,3)
	Przerwana / zaburzone dawkowanie	0 (0,0)	4 (1,1)
INTERWENCJA			
<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>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</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>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</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 (≥ 2000 mg/dobę lub ≥ 1500 mg/dobę w przypadku chorych nietolerujących wyższych dawek) i SU (w dawce równej połowie dawki maksymalnej lub wyższej), ze stężeniem HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ (53 mmol/mol) i $\leq 10,5\%$ (91 mmol/mol), którzy spełniali wszystkie kryteria włączenia bezpośrednio włączani byli do 2-tygodniowego etapu *run-in*; pozostali chorzy musieli rozpocząć ≤ 12 tyg. okres dostosowania terapii lekami doustnymi, w trakcie którego przez ≥ 8 tyg. przyjmowali stabilną dawkę MET+SU. Po tym czasie, po osiągnięciu stężenia HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ (53 mmol/mol) i $\leq 10,5\%$ (91 mmol/mol) i po spełnieniu kryteriów włączenia, chorzy 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 $\mu\text{mol/l}$ (mężczyźni) lub 124 $\mu\text{mol/l}$ (kobiety), z eGFR <50 ml/min./1,73 m² lub wartościami eGFR, które stanowiły o przeciwwskazaniu do stosowania MET w określonym kraju (<60 ml/min./1,73 m² w niektórych krajach) również zostali wykluczani z badania

***Indianie, rdzenni mieszkańcy Alaski, Hawajów lub innych wysp pacyficznych, chorzy mieszanego pochodzenia i in.

^minimalną dawkę dzienną SU wymaganą przy randomizacji określono jako: glipizyd: 20 mg; glipizyd o przedłużonym uwalnianiu: 10 mg; gliburyd/glibenklamid: 10 mg; glimepiryd: 4 mg; gliklazyd: 160 mg; gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu: 60 mg; gliburyd zmikronizowany: 6 mg

^^tylko w przypadku chorych, u których nastąpiła zmiana dawki SU przez co najmniej 7 kolejnych dni

13.8.2. CANTATA-MSU

CANTATA-MSU (Wilding 2013)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, zaślepienie (pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania⁷²; podwójnie zaślepienie – od 3. tyg. badania), wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; po dwutygodniowym etapie <i>run-in</i>; randomizacja blokowa, chorych przydzielano w stosunku 1:1:1 do grupy KAN (100 mg)+MET+SU, KAN (300 mg)+MET+SU lub PLC+MET+SU; Stratyfikacja przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej / interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej. Przed badaniem sponsor przygotował wygenerowany komputerowo harmonogram randomizacji. Randomizację zrównoważono przy użyciu permutowanych bloków (po 6 chorych w każdym) z następującymi kryteriami stratyfikacji: uczestnictwo w okresie dostosowywania dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz udział w teście FS-MMTT;</p> <p>Zaślepienie: tak; pierwsze 2 tygodnie badanie pojedynczo zaślepienie (etap <i>run-in</i>), od 3. do 52. tygodnia badanie podwójnie zaślepienie;</p> <p>Opis metody zaślepienia: wszyscy chorzy otrzymywali kapsułkę z PLC w etapie <i>run-in</i>, identyczną z tą, którą otrzymywali w etapie po randomizacji. Po randomizacji wszystkie wartości HbA_{1c} i FPG zostały zaślepienie w stosunku do ośrodków badawczych, chyba że wartości te spełniały wcześniej określone kryteria ratunkowe glikemii lub były oznaczane po rozpoczęciu leczenia ratującego. Po zakończeniu podstawowego okresu badania baza danych została zablokowana, a badanie zostało ujawnione przez sponsora w celu złożenia wniosku refundacyjnego. Chorzy, badacze i lokalny personel zatrudniony przez sponsora pozostawali zaślepieni przez cały okres etapu przedłużonego badania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p><u>Główny etap badania (do 26. tyg.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy KAN (100 mg)+MET+SU utracono łącznie 28 (17,8%) ze 157 chorych, w tym 9 (5,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (5,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,6%) chorym z powodu parametrów eGRF lub kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania, z powodu braku przestrzegania zaleceń terapeutycznych, z powodu naruszenia protokołu oraz z powodu niezdolności do podjęcia terapii ratunkowej, a także 7 (4,5%) chorych z innych powodów; z grupy KAN (300 mg)+MET+SU utracono łącznie 27 (17,3%) ze 156 chorych, w tym 8 (5,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (4,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (1,9%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 1 (0,6%) chorego z powodu parametrów eGRF lub kreatyniny spełniających kryteria wykluczenia z badania oraz 4 (2,6%) chorych z innych powodów; z grupy PLC+MET+SU utracono łącznie 33 (21,2%) ze 156 chorych, w tym po 6 (3,8%) chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (3,2%) 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; <p><u>Etap przedłużony badania (od 26. do 52. tyg.)</u></p> <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; 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

⁷² 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)
	Czarna lub Afroamerykanie	5 (3,2)	11 (7,1)
	Azjatycka	2 (1,3)	0 (0,0)
	Inna**	18 (11,5)	18 (11,5)
Stężenie HbA _{1c} , średnia (SD) [%]	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)

CANTATA-MSU (Wilding 2013)			
Stężenie FPG, średnia (SD) [mmol/l]	9,6 (2,3)	9,3 (2,1)	9,4 (2,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	93,8 (22,6)	93,5 (22,0)	91,2 (22,6)
BMI, średnia (SD) [kg/m²]	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>Russell-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 włącznie do badania i ze stężeniem stężenie HbA_{1c} ≥7,0% (53 mmol/mol) i ≤10,5% (91 mmol/mol) rozpoczęli 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

13.8.3. Rodbard 2016

Rodbard 2016 (Rodbard 2016)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy kanagliflozyny lub placebo przy użyciu wygenerowanego komputerowo schematu randomizacji przygotowanego przez sponsora lub pod jego nadzorem przed rozpoczęciem badania. Randomizacja była zrównoważona przy użyciu bloków permutowanych i stratyfikowana według wartości HbA_{1c} w badaniu przesiewowym (HbA_{1c} <8,0 lub ≥8,0%);</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: placebo zostało dopasowane do badanej interwencji, wartości FPG i HbA_{1c} były maskowane przed ośrodkami badawczymi i sponsorem, chyba że wartość FPG spełniała określone kryteria glikemii wymagające przerwania badania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 41 (18,8%) spośród 218 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 (2,3%) z 218 chorych wykluczono z populacji mITT, w tym: 3 (1,4%) chorych zostało wykluczonych z populacji mITT ze względu na potencjalne niewłaściwe postępowanie i kwestie zgodności z GCP, 1 (0,5%) chory był randomizowany w dwóch różnych ośrodkach i został wycofany z badania. Chorzy ci zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa; • z grupy kanagliflozyny 11 (10,3%) z 107 chorych: 5 (4,7%) z powodu chęci przerwania leczenia, po 2 (1,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (0,9%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i spełnienia kryteriów wykluczenia z powodu glikemii; • z grupy placebo 25 (23,6%) z 106 chorych: 8 (7,5%) z powodu spełnienia kryteriów wykluczenia z powodu glikemii, 4 (3,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 3 (2,8%) z powodu chęci przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych, po 2 (1,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji i decyzji lekarza, po 1 (0,9%) z powodu stosowania zabronionego leczenia, naruszenia protokołu badania i słabego przestrzegania procedur badania; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji mITT, tj. wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku w podwójnie zaślepionym okresie badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Janssen Scientific Affairs, LLC;</p> <p>Liczba ośrodków: 47 ośrodków w 5 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: 26 tyg.⁷³;</p> <p>Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności w postaci zmiany poziomu HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowej został przeanalizowany przy użyciu modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów z ograniczonym maksymalnym prawdopodobieństwem. Analiza ta opierała się na obserwowanych danych, które obejmowały leczenie, czynnik stratyfikacji (tj. HbA_{1c} <8,0 lub ≥8,0% podczas badań przesiewowych), wizytę i interakcję z efektem czynnika leczenia w zależności od wizyty jako zmienne kategoryczne, a wartość wyjściową i interakcję z efektem czynnika leczenia w zależności od wizyty jako zmienne ciągłe. Do modelowania błędów wewnątrzosobniczych chorych wykorzystano nieustrukturyzowaną kowariancję. Brakujące dane dotyczące lipidów imputowano przy użyciu metody przeniesienia ostatniej obserwacji. p=0,005.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-75 lat;

⁷³ Badanie prowadzono od 21.02.2014 r. do 02.09.2015 r., składało się z 3-tyg. fazy leczenia wstępnego, w tym 1-tyg. okresu przesiewowego i 2-tyg. okresu wstępnego badania z pojedynczą ślepą próbą, następnie 26-tyg. fazy leczenia podwójnie zaślepionego i 2-tyg. obserwacji chorych po leczeniu

Rodbard 2016 (Rodbard 2016)

- rozpoznanie cukrzycy typu 2;
- cukrzyca nieodpowiednio kontrolowana ($HbA_{1c} \geq 7,5$ do $\leq 10,5\%$);
- stabilna terapia skojarzona z maksymalnymi lub prawie maksymalnymi skutecznymi dawkami metforminy (tj. ≥ 1500 mg/dobę; średnia dawka 1 984 mg/dobę) i sitagliptyną w dawce 100 mg/dobę podawaną ≥ 12 tyg. przed badaniem przesiewowym;

Kryteria wykluczenia:

- cukrzycowa kwasica ketonowa lub cukrzyca typu 1 w wywiadzie;
- samodzielnie monitorowane stężenie glukozy we krwi na czczo (SMBG) $\geq 15,0$ mmol/l (≥ 270 mg/dl) na początku badania;
- przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, zabieg rewaskularyzacji lub udar naczyniowo-mózgowy ≤ 12 tyg. przed badaniem przesiewowym;
- choroba serca klasy III lub IV wg New York Heart Association w wywiadzie;
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 124 μ mol/l ($\geq 1,4$ mg/dl) u mężczyzn lub ≥ 115 μ mol/l ($\geq 1,3$ mg/dl) u kobiet;
- stosowanie diuretyków pętlowych;
- przyjmowanie jakichkolwiek leków przeciwhiperlikemicznych innych niż metformina i sitagliptyna ≤ 12 tyg. przed badaniem przesiewowym;
- chorych wykluczano z badania jeśli powtarzały się u nich wartości SMBG na czczo spełniające wstępnie określone kryteria przerwania badania⁷⁴.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (kanagliflozyna)	Grupa kontrolna (placebo)
Liczba chorych		107	106
Mężczyźni, n (%)		66 (61,7)	55 (51,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		57,4 (9,3)	57,5 (10,1)
Czas trwania DM2, średnia (SD) [lata]		9,8 (5,4)	10,1 (5,9)
Rasa*, n (%)	Biała	80 (74,8)	77 (72,6)
	Czarna / Afroamerykanie	6 (5,6)	16 (15,1)
	Azjatycka	20 (18,7)	12 (11,3)
	Inna**	1 (0,9)	1 (0,9)
HbA _{1c} , średnia (SD) [%]		8,5 (0,9)	8,4 (0,8)
HbA _{1c} na początku badania, n (%)	<8,0%	32 (29,9)	29 (27,4)
	$\geq 8,0\%$	75 (70,1)	77 (72,6)
FPG, średnia (SD)	[mmol/l]	10,3 (2,6)	10,0 (2,1)
	[mg/dl]	185,5 (46,2)	180,4 (37,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		94,1 (21,8)	90,0 (19,3)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		32,3 (5,8)	31,7 (5,5)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]		91,4 (14,6)	89,6 (16,2)

INTERWENCJA

⁷⁴ SMBG > 15 mmol/l (> 270 mg/dl) po 1. dniu do 6. tyg., SMBG $> 13,3$ mmol/l (> 240 mg/dl) po 6. tyg. do 12. tyg. i SMBG $> 11,1$ mmol/l (> 200 mg/dl) po 12. tyg. do 26. tyg.; wartości zostały potwierdzone centralnym pomiarem laboratoryjnym

Rodbard 2016 (Rodbard 2016)

Interwencja badana: kanagliflozyna w dawce 100 mg, raz dziennie. W 6. tyg. chorzy zwiększali dawkę kanagliflozyny ze 100 mg do 300 mg, jeśli spełniali wszystkie poniższe kryteria:

- wyjściowy eGFR ≥ 70 ml/min/1,73 m²;
- SMBG na czczo $\geq 5,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl), udokumentowane ≥ 2 pomiarami w czasie ostatnich 2 tyg.;
- brak zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. niedociśnienie, zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne) w czasie 2 tyg. przed zwiększeniem dawki.

Interwencja kontrolna: placebo raz dziennie. W 6. tyg. chorzy zwiększali dawkę placebo do dawki odpowiadającej badanej interwencji.

Chorzy, którzy nie spełniali kryteriów zwiększenia dawki w 6. tyg., nadal otrzymywali kanagliflozynę w dawce 100 mg lub odpowiednie placebo i byli ponownie oceniani co około 2 tyg. do 18. tygodnia w celu ustalenia, czy kwalifikują się do dostosowania dawki. Chorzy, u których wystąpiła hiperglikemia przed 6. tyg. leczenia kanagliflozyną lub placebo, zwiększali dawkę wcześniej, jeśli spełniali kryteria dostosowania dawki.

Leczenie wspomagające: chorzy przyjmowali MET w dawce ≥ 1 500 mg/dobę i SITA 100 mg.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych;
- docelowe stężenie HbA_{1c} (26 tyg.);
- zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych;
- zmiana masy ciała względem wartości początkowych;
- zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych;
- docelowe ciśnienie krwi (26 tyg.);
- zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych;
- profil bezpieczeństwa (26 tyg.).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- n/d.

*procenty mogą nie sumować się do 100,0% z powodu zaokrągleń

**obejmuje rdzennych Hawajczyków lub innych mieszkańców wysp Pacyfiku i innych ras

13.8.4. Neal 2015

CANVAS Insulin Substudy (Neal 2015)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe

Celem niniejszego badania cząstkowego było określenie wpływu kanagliflozyny (stosowanej w skojarzeniu z insuliną w dawce ≥ 20 j.m./dobę) na wyniki dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji dla 18-tygodniowego okresu obserwacji u chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii.

Opis metody randomizacji: tak, chorych randomizowano w stosunku 1: 1: 1 do grup KAN 300 mg, KAN 100 mg lub PLC. Randomizacja została przeprowadzona centralnie przy użyciu losowo permutowanych bloków, ze stratyfikacją według stosowania podstawowej terapii obniżającej stężenie glukozy podczas badań przesiewowych (tj. INS, INS+MET lub INS + jakiegokolwiek inny środek obniżający stężenie glukozy) za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni na podstawie wygenerowanego komputerowo harmonogramu randomizacji przygotowanego przez sponsora badania;

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: badane substancje dostarczono w identycznych blistrach zawierających KAN 100 mg, KAN 300 mg lub PLC. Uczestnicy przyjmowali badane leczenie raz dziennie przed pierwszym posiłkiem w czasie dnia, przy czym wszyscy uczestnicy i cały personel badawczy pozostali zaślepieni na indywidualny przydział leczenia;

Opis utraty chorych z badania: podczas okresu przesiewowego utracono 3 361 (43,7%) z 7 691 chorych, w tym: 1 769 (23,0%) chorych z powodu braku spełnienia kryterium włączenia dotyczącego HbA1c, 866 (11,3%) chorych z innych/nieznanych powodów, 430 (5,6%) chorych z powodu kryteriów wykluczenia dotyczących eGFR, po 148 (1,9%) z powodu kryteriów wykluczenia dotyczących AIAT lub bilirubiny oraz braku gotowości do spełnienia kryteriów badania.

Łącznie randomizacji poddano 4 330 (56,3%) z 7 691 chorych, całkowitą populację mITT stanowiło 4 327 chorych:

- w grupie KAN 300 mg 1 441 chorych;
- w grupie KAN 100 mg 1 445 chorych;
- w grupie PLC 1 441 chorych;

w badaniu cząstkowym dla insuliny populację mITT stanowiło 2 072 chorych:

- w grupie KAN 300 mg 690 chorych;
- w grupie KAN 100 mg 692 chorych;
- w grupie PLC 690 chorych;

Łącznie 88% chorych ukończyło zaplanowane wizyty kontrolne w okresie 52 tygodni.

Po 18 tyg. szacowano, że 94% chorych przypisanych do PLC, 95% chorych przypisanych do KAN 100 mg i 94% chorych przypisanych do KAN 300 mg nadal otrzymywało leczenie, do którego zostali zrandomizowani, po 52 tyg. przypisane leczenie otrzymywało odpowiednio 85%, 89% i 89% chorych w grupie PLC, KAN 100 mg i KAN 300 mg.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono z wykorzystaniem populacji mITT, składającej się ze wszystkich kwalifikujących się zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC;

Liczba ośrodków: 386 ośrodków w 24 krajach;

CANVAS Insulin Substudy (Neal 2015)

Okres obserwacji: 18 i 52 tyg.⁷⁵;

Analiza statystyczna: brakujące dane skuteczności imputowano metodą przeniesienia ostatniej obserwacji (LOCF). Dane dla ciągłych punktów końcowych w ramach analizy skuteczności oceniano za pomocą modelu ANCOVA, z leczeniem i czynnikiem stratyfikacji (tj. równoczesną terapią obniżającą stężenie glukozy) jako efektami stałymi oraz odpowiednią wartością wyjściową jako zmienną towarzyszącą. Na podstawie tego modelu oszacowano metodą najmniejszych kwadratów średnie różnice między grupami leczenia i związane z nimi dwustronne 95% CI.

Kategoryczny drugorzędowy punkt końcowy skuteczności (tj. odsetek chorych osiągających stężenie HbA1c <7,0% [53 mmol/mol]) przeanalizowano przy użyciu modelu regresji logistycznej, w tym terminów dotyczących leczenia i czynnika stratyfikacji oraz dostosowania do wyjściowego stężenia HbA1c jako zmiennej kowariancyjnej. Do oceny wstępnie określonych 18-tygodniowych hipotez zastosowano wstępnie określoną, hierarchiczną sekwencję testową, która kontroluje poziom błędów typu I poprzez uporządkowanie hipotez do poddania testom statystycznym. Dla wszystkich innych wyników, dla których nie określono hipotezy, dane przedstawiono jako szacunki punktowe i 95% CI bez wartości p.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 30 r.ż. z objawową miażdżycową chorobą naczyń (wieńcową, mózgowo-naczyniową lub obwodową) w wywiadzie lub
- wiek ≥ 50 r.ż. z 2 lub więcej z następujących czynników ryzyka:
 - ≥ 10 lat trwania cukrzycy;
 - skurczowe ciśnienie krwi > 140 mmHg podczas przyjmowania jednego lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych;
 - aktualne palenie tytoniu;
 - mikroalbuminuria lub makroalbuminuria, lub
 - cholesterol HDL < 1 mmol/l.
- chorzy z DMT2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c $\geq 7,0\%$ (53 mmol/mol) i $\leq 10,5\%$ (91 mmol/mol)), pomimo bieżącego leczenia terapiami obniżającymi stężenie glukozy;
- podwyższone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych;
- stosowanie ≥ 20 j.m./dobę insuliny na początku badania – podgrupa chorych analizowana w badaniu przedstawionym w publikacji *Neal 2015*;
- świadoma zgoda i chęć przestrzegania protokołu badania;
- stabilna terapia obniżająca stężenie glukozy, w tym INS, przez 8 tyg. przed badaniem przesiewowym i utrzymanie schematu leczenia bez zmian, przez pierwsze 18 tyg. po randomizacji.

Kryteria wykluczenia:

- eGFR < 30 ml/min/1,73 m² na początku badania;
- inne kryteria wykluczenia były typowe dla tych zwykle stosowanych w badaniach tego etapu w tej grupie chorych⁷⁶.

Dane demograficzne⁷⁷

Parametr	Grupa badana (KAN 300 mg)	Grupa badane (KAN 100 mg)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	690	692	690
Mężczyźni, n (%)#	449 (65,1)	464 (67,1)	455 (65,9)

⁷⁵ Rekrutację prowadzono od grudnia 2009 roku do marca 2011 roku. W publikacji przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 18 i 52 tyg. 12-miesięczna obserwacja ostatnich chorych włączonych do niniejszego badania cząstkowego została zakończona w marcu 2012 roku

⁷⁷ Dane demograficzne dla chorych zrandomizowanych do badania stosujących insulinę w dawce ≥ 20 j.m./dobę) w chwili rozpoczęcia badania

CANVAS Insulin Substudy (Neal 2015)				
Wiek, mediana (zakres) [lata]		63,0 (37; 85)	62,0 (32; 83)	63,0 (38; 82)
Rasa, n (%)*	Biała	524 (75,9)	526 (76,0)	518 (75,1)
	Azjatycka	104 (15,1)	104 (15,0)	124 (18,0)
	Czarna	21 (3,0)	14 (2,0)	21 (3,0)
	Inna**	41 (5,9)	48 (6,9)	35 (5,1)
Aktualne palenie tytoniu, n (%)		99 (14,3)	96 (13,9)	114 (16,5)
Czas trwania cukrzycy, średnia (SD) [lata]		16,3 (7,4)	16,4 (7,3)	16,0 (7,8)
Dawka insuliny, mediana (zakres) [j.m./dobę]		60 (b/d)	60 (b/d)	58 (b/d)
Insulinoterapia, n (%)^	Bazowa + bolus	428 (62,0)	443 (64,0)	427 (61,9)
	Bazowa	182 (26,4)	189 (27,3)	178 (25,8)
	Bolus	66 (9,6)	49 (7,1)	76 (11,0)
Inne terapie lekowe, n (%)	SU	156 (22,6)	165 (23,8)	170 (24,6)
	MET	430 (62,3)	435 (62,9)	438 (63,5)
	Statyny	513 (74,3)	538 (77,7)	521 (75,5)
	Leki przeciwzakrzepowe	506 (73,3)	501 (72,4)	504 (73,0)
Choroba mikronaczyniowa, n (%)	Retinopatia	213 (30,9)	189 (27,3)	193 (28,0)
	Nefropatia	133 (19,3)	141 (20,4)	146 (21,2)
	Neuropatia	293 (42,5)	260 (37,6)	277 (40,1)
Miażdżycowa choroba naczyń, n (%)^^	Wieńcowa	378 (54,8)	343 (49,6)	350 (50,7)
	Mózgowo-naczyniowa	118 (17,1)	107 (15,5)	110 (15,9)
	Obwodowa	135 (19,6)	115 (16,6)	109 (15,8)
	Dowolna	470 (68,1)	434 (62,7)	436 (63,2)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		33,3 (6,2)	33,0 (6,5)	33,1 (6,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		94,8 (21,3)	94,4 (21,6)	94,8 (22,3)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]		137,1 (16,7)	136,9 (16,7)	137,8 (16,2)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]		76,3 (9,8)	76,2 (9,9)	77,2 (10,3)
HbA1c, średnia (SD)	[%]	8,3 (0,9)	8,3 (0,9)	8,3 (0,9)
	[mmol/mol]	67,0 (9,8)	67,0 (9,8)	67,0 (9,8)
FPG, średnia (SD) [mmol/l]		9,2 (2,8)	9,2 (2,7)	9,2 (2,7)
Cholesterol całkowity, średnia (SD) [mmol/l]		4,3 (1,0)	4,3 (1,2)	4,3 (1,2)
Trójglicerydy, średnia (SD) [mmol/l]		1,9 (1,3)	2,0 (1,3)	2,0 (1,9)
Cholesterol HDL, średnia (SD) [mmol/l]		1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)
Cholesterol LDL, średnia (SD) [mmol/l]		2,3 (0,9)	2,2 (0,9)	2,2 (0,9)
Stosunek cholesterolu LDL do HDL, średnia (SD)		2,0 (0,9)	1,9 (0,8)	2,0 (0,9)

CANVAS Insulin Substudy (Neal 2015)			
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	73,7 (18,7)	76,2 (19,1)	74,9 (19,2)
eGFR <60 ml/min/1,73 m ² , n (%)	149 (21,6)	130 (18,8)	140 (20,3)
Stosunek albuminy do kreatyniny, średnia (SD) [mg/g]	113,3 (344,8)	105,8 (418,2)	139,5 (459,6)
Mikroalbuminuria, n (%)	156 (22,6)	188 (27,2)	159 (23,0)
Makroalbuminuria, n (%)	54 (7,8)	46 (6,6)	69 (10,0)
INTERWENCJA			
<p>Wizyty kontrolne zaplanowano na 2, 4, 6, 9, 12, 18, 26, 39 i 52 tyg. po randomizacji. Badania kontrolne przeprowadzane w 2., 4. i 9. tyg. po randomizacji odbywały się telefonicznie, chyba że konsultacja „twarzą w twarz” została uznana za konieczną.</p> <p>Każdy kontakt kontrolny obejmował zapytanie o zdarzenia niepożądane (w tym wyniki dotyczące bezpieczeństwa) i współistniejące terapie oraz przegląd wpisów w dzienniczku chorego i wyników samokontroli stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Wszystkie wizyty bezpośrednie obejmowały również przepisywanie badanych leków i rejestrowanie pomiarów fizycznych. Chorzy, którzy przedwcześnie przegrali udział w badaniu, byli zachęceni do powrotu na regularne oceny w celu zapewnienia pełnych wyników badania i wsparcia analizy ITT dla wszystkich wyników.</p> <p>Interwencja badana: KAN w dawce 300 mg lub 100 mg raz dziennie przed pierwszym posiłkiem w czasie dnia.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC raz dziennie przed pierwszym posiłkiem w czasie dnia.</p> <p>Leczenie wspomagające: stabilne dawki leków obniżających stężenie glukozy (w tym INS). Stabilną dawkę INS zdefiniowano jako brak zmian w rodzaju (rodzajach) stosowanej INS i brak zmian o >15% w całkowitej dziennej dawce stosowanej INS (uśrednionej w czasie 1 tyg. w celu uwzględnienia zmienności z dnia na dzień). Stosowanie wszystkich innych terapii było określone zgodnie z najlepszymi praktykami i wprowadzane zgodnie z lokalnymi wytycznymi i zasadami przez cały okres 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 (18 i 52 tyg. badania); • docelowe stężenie HbA_{1c} (18 i 52 tyg. badania); • zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych (18 i 52 tyg. badania); • zmiana masy ciała względem wartości początkowych (18 i 52 tyg. badania); • zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych (18 i 52 tyg. badania); • zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów (18 i 52 tyg. badania); • profil bezpieczeństwa (52 tyg. badania). <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n/d. 			

wartości n obliczono na podstawie wartości procentowych podanych w publikacji, a następnie % przeliczono ponownie na podstawie uzyskanych wartości n

* wartości procentowe mogą nie sumować się do 100% ze względu na zaokrąglenia, wartości n obliczono na podstawie % podanych w publikacji a następnie ponownie przeliczono wartości procentowe

** w tym Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski, rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku, osoby wielorasowe, inne rasy i rasy nieznane

^brak danych dotyczących schematu dawkowania u 1-2% chorych

^^ niektórzy uczestnicy mieli więcej niż jeden rodzaj choroby miażdżycowej na początku badania

13.8.5. Russell-Jones 2009

Russell-Jones 2009
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte/ podwójnie zaślepione⁷⁸, 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-cyforwe 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</p>

⁷⁸badanie otwarte: InsGLAR, badanie podwójnie zaślepienie dla LIR vs PLC

Russell-Jones 2009

testowanie hierarchiczne. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej HbA_{1c} po 26 tygodniach leczenia. Zastosowano sekwencyjną procedurę testowania w celu zapobiegania wystąpienia błędów typu 1. Po pierwsze należało potwierdzić hipotezę *superiority* LIR względem PLC, następnie *non-inferiority* LIR względem InsGLAR, a w przypadku potwierdzenia tej hipotezy, również testowano hipotezę *superiority* dla porównania LIR względem InsGLAR.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek od 18. do 80. r.ż.;
- cukrzyca typu 2;
- leczenie doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy (OGLA) przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym;
- stężenie HbA_{1c} 7,5-10,0% przy monoterapii OGLA lub 7,0-10,0% przy terapii skojarzonej OGLA;
- BMI ≤45 kg/m²;
- terapia glimeprzydem (4 mg) i metforminą (2 g) przez co najmniej 3 tyg. oraz FPG 7,5-12,8 mmol/l po 6 tyg. okresu wprowadzającego.

Kryteria wykluczenia:

- leczenie insuliną w okresie 3 miesięcy przed badaniem (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia współistniejącej choroby);
- upośledzona funkcja wątroby lub nerek;
- klinicznie 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	6 (2,6)	5 (4,4)	5 (2,2)
	Terapia skojarzona	94 (40,9)	95 (83,3)	95 (40,9)
FPG, średnia, (SD) [mmol/l]		9,1 (2,1)	9,4 (2,0)	9,1 (2,0)
HbA _{1c} , średnia (SD) [%]		8,3 (0,9)	8,3 (0,9)	8,2 (0,9)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		30,4 (5,3)	31,3 (5,0)	30,3 (5,3)
Mas ciała, średnia (SD) [kg]		85,5 (19,4)	85,7 (16,7)	85,0 (17,9)
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)

Russell-Jones 2009

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, 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, podskórnie 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, podskórnie w jamę brzuszną, udo lub górną część ramienia, za pomocą fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza;
- InsGLAR podawane raz dziennie, za pomocą wstrzykiwacza OptiSete. Wstrzykiwana dawka była indywidualnie dobierana dla każdego chorego. Początkowo dawka insuliny była liczbowo równa najwyższej wartości FPG, wyrażonej w mmol/l w ciągu 7 ostatnich dni. Przez pierwsze 8 tygodni, FPG było mierzone dwa razy w tygodniu. Po tym okresie, częstość monitorowania i zmiany dawki była ustalana przez lekarza, ale wymaganym minimum było dokonanie rewaluacji w 12. i 18. tygodniu. Wstrzyknięć można było dokonywać o dowolnej porze dnia, ale wybrana godzina, pozostawała taka sama do końca trwania badania.

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 Russell-Jones 2009.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: inne niż wskazane powyżej.

13.8.6. 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 PLC⁷⁹. 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 badania⁸⁰ (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 ≥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 tygodni⁸¹;</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>

⁷⁹ Badania NCT01081834 (Stenlöf 2013), NCT01106677 (Lavalle-González 2013), NCT01106625 (Wilding 2013) i NCT01106690 (Forst 2014)

⁸⁰ 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

⁸¹ W publikacji uwzględniono dane z włączonych badań jedynie dla etapów podwójnie zaślepionych, trwających 26 tygodni

Davies 2017a, Wilding 2015

Podejście do testowania hipotezy: *superiority* (w ramach analizy *post-hoc* nie raportowano p-wartości, ale w celach opisowych przedstawiono 95% CI).

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 \geq 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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 \leq 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} \geq 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 \geq 10 lat	112 (49,1)/N=228	116 (47,0)/N=247	102 (52,8)/N=193

Davies 2017a, Wilding 2015					
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	
	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

Davies 2017a, Wilding 2015					
		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
		DM2 ≥10 lat	22 (9,6)/N=228	14 (5,7)/N=247	15 (7,8)/N=193
	Inna ⁸²	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

⁸² 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						
	Czas trwania cukrzycy	≥9,0%	9,5 (0,4)/N=136	9,5 (0,5)/N=135	9,6 (0,5)/N=112	
		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	
		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)	128,2 (13,3)
		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	
Ogółem		88,3 (19,0)	88,8 (18,9)	87,0 (19,8)		

Davies 2017a, Wilding 2015				
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73m ²]	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
	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 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 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; 				

Davies 2017a, Wilding 2015

- zmiana ciśnienia krwi względem wartości początkowych;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w raporcie:

- brak.

13.8.7. CVD-REAL

CVD-REAL (Kosiborod 2017, Cavender 2018)

METODYKA

Badanie prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, wieloośrodkowe, międzynarodowe

Przydział chorych do grup: do analizy włączono chorych z cukrzycą typu 2, u których rozpoczęto leczenie inhibitorem SGLT-2 lub GLD (począwszy od daty wydania pierwszej recepty lub wydania w aptece inhibitora SGLT-2 (SGLT-2i) lub nowego GLD w każdym z krajów). Nowych użytkowników zdefiniowano jako osoby, które otrzymały receptę (jako terapia początkowa lub dodatkowa) na dowolny inhibitor SGLT-2 (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 SGLT-2: 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 SGLT-2i 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 SGLT-2i 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 SGLT-2i 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 SGLT-2i 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 SGLT-2i spośród 7 556 chorych wykorzystanych w dopasowaniu w skali skłonności w stosunku 1: 1, utracono 6 298 (83,4%) chorych z powodu braku dopasowania;

CVD-REAL (Kosiborod 2017, Cavender 2018)

- 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 SGLT-2i 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: III B;

Sponsor: AstraZeneca;

Liczba ośrodków: b/d dokładnych (USA, Niemcy, Szwecja, Norwegia, Dania, Wielka Brytania);

Okres obserwacji: początek badania* od dnia przypisania 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 SGLT-2i zostali dopasowani w stosunku 1: 1 do chorych otrzymujących GLD. Do dopasowania użyto szerokości suwmiarki 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 SGLT-2i 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 powtórzono 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 powtórzono po wykluczeniu chorych leczonych początkowo agonistą receptora GLP-1 z obu grup;
- podstawowe analizy powtórzono oddzielnie w Stanach Zjednoczonych i Europie;

CVD-REAL (Kosiborod 2017, Cavender 2018)

- związek między leczeniem SGLT-2i 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 SGLT-2i 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 (SGLT-2i 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 SGLT-2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna lub empagliflozyna) lub innymi GLD (dowolnym innym lekiem doustnym lub do wstrzykiwań);
- wiek ≥ 18 r. ż. w dniu indeksowania (zdefiniowanym jako data wydania recepty na nowy SGLT-2i 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 SGLT-2	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)
Słabowitość ^{^^^} , 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)
		123 432 (79,9)
		59 788 (38,7)
		50 088 (32,4)
		12 970 (8,4)

CVD-REAL (Kosiborod 2017, Cavender 2018)					
	GLP-1	31 355 (20,3)	27 088 (17,5)		
	Insulina	45 573 (29,5)	45 097 (29,2)		
Terapie sercowo-naczyniowe, n (%)	Terapia hipotensyjna [#]	123 696 (80,0)	123 563 (80,0)		
	Diuretyki pęłkowe	14 280 (9,2)	14 314 (9,3)		
	Tiazydy	42 446 (27,5)	42 510 (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 SGLT-2	GLD	Inhibitor SGLT-2	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)	

CVD-REAL (Kosiborod 2017, Cavender 2018)					
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 pęłlowe	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					

CVD-REAL (Kosiborod 2017, Cavender 2018)

Interwencja badana: rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT-2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna lub empagliflozyna), w tym kombinacje o ustalonej dawce, począwszy od daty pierwszej recepty lub wydania w aptece inhibitorów SGLT-2 w każdym z krajów,

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,

Leczenie wspomagające: b/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w raporcie:

- ryzyko wystąpienia zgonu i niewydolności serca.

Punkty końcowe nieuwzględnione w raporcie:

- dane z Fig 1 z publikacji *Cavender 2018* (pokazano je łącznie dla inhibitorów SGLT-2 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 szpitalnymi statystykami zachorowań (HES) i powiązanymi 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 tiazdy

##w momencie włączenia do badania

###zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny, rewaskularyzacja wieńcowa lub zarostowa choroba tętnic obwodowych

13.8.8. 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)^	

SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	85,9 (12,0)
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

#przyznano po 1 punkcie za odpowiedź Tak na każde z następujących pytań: 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? 8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?

13.8.9. Program CANVAS

Program CANVAS (publikacja Neal 2017, Young 2021)
METODYKA
<p>W ramach programu przedstawiono zintegrowane dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych wieloośrodkowych, międzynarodowych badań klinicznych CANVAS i CANVAS-R⁸³ (Neal 2017) oraz dane z analizy post hoc (Young 2021)⁸⁴</p> <p>W publikacji <i>Young 2021</i> dane analizowano w następujących podgrupach chorych: intensywność leczenia DM2 (0-1 sposób leczenia, 2 sposoby leczenia, ≥ 3 sposoby leczenia, insulina); stężenie HbA_{1c} w chwili rozpoczęcia badania (<7,0%, 7,0-7,5%, 7,5-8,0%, 8,0-8,5%, 8,5-9,0% i $\geq 9,0\%$), czas trwania DM2 (<10 lat, 10-16 lat i ≥ 16 lat),</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>

⁸³Badanie 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, niezależnym 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

⁸⁴ W publikacji *Young 2021* przedstawiono analizę *post hoc* dotyczącą wpływu KAN na zdarzenia sercowo-naczyniowe w zależności od wyjściowej intensywności leczenia, czasu trwania cukrzycy i kontroli glikemii

Program CANVAS (publikacja Neal 2017, Young 2021)

Średni okres obserwacji dla badania CANVAS dla grupy badanej wynosił 298,6 tygodnia a dla grupy kontrolnej 290,4 tygodnia, z kolei dla badania CANVAS-R dla grupy badanej wynosił 108,2 tygodnia a dla grupy kontrolnej 107,7 tygodnia;

Analiza statystyczna:

W badaniu zaplanowano hierarchiczne stosowanie hipotez. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego testowano hipotezę *non-inferiority* dla której przyjęto wartość graniczną 1,3 dla górnego przedziału ufności dla parametru HR. W przypadku potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* testowano hipotezę *superiority*, która mogła być potwierdzona, jeśli górna granica przedziału ufności wynosiła mniej niż 1,0. W badaniu testowano hipotezę *superiority* w następującej kolejności: zgon ogółem, zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej, progresja albuminurii (badanie CANVAS-R), złożony punkt końcowy – zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (badanie CANVAS-R), zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej (badanie CANVAS-R).

Podejście do testowania hipotezy: $p < 0,05$.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- mężczyźni lub kobiety z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 ze stężeniem HbA_{1c} od 7,0% do ≤10,5% podczas badania przesiewowego;
- aktualnie brak terapii przeciwhiperqlikemicznej lub terapia przeciwhiperqlikemiczna w monoterapii bądź terapii skojarzonej z jakąkolwiek zatwierdzoną klasą leków: np. sulfonilomocznikiem, metforminą, agonistą aktywowanym proliferatorem peroksyzomów gamma, inhibitorem alfa-glukozydazy, analogiem glukagonu-peptyd-1, inhibitorem dipeptydylopeptydazy-4, insulina;
- podwyższone ryzyko choroby sercowo-naczyniowej definiowane jako: a) wiek ≥ 30 r.ż. z udokumentowaną objawową miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, w tym udar; zawał mięśnia sercowego; przyjęcie do szpitala z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; pomostowanie aortalno-wieńcowe; przezskórna 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 histerektonii lub obustronnemu usunięciu jajników, podwiązaniu jajowodów) lub w inny sposób niezdolne do zajścia w ciążę, lub heteroseksualnie aktywne i praktykujące wysoce skuteczne metody kontroli urodzeń, w tym doustne środki antykoncepcyjne na receptę, zastrzyki antykoncepcyjne, plastry antykoncepcyjne, wkładki wewnątrzmacicznej, metody podwójnej bariery (np. prezerwatywy, przepony lub nasadki szyjnej z pianką plemnikobójczą, kremem lub żelem) lub sterylizacja partnera męskiego, zgodna z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania metod kontroli urodzeń dla pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, przez cały okres ich udziału w badaniu, lub nieaktywne heteroseksualne. Uwaga: w przypadku osób, które nie są heteroseksualnie aktywne przy badaniu przesiewowym konieczna jest zgoda na zastosowanie wysoce skutecznej metody kontroli urodzeń, w momencie jeśli staną się heteroseksualnie aktywne podczas ich uczestnictwa w badaniu;
- ujemny wynik testu ciążowego gonadotropiny kosmówkowej podczas badania przesiewowego i linii podstawowej (przed rozpoczęciem badań, dzień 1.) dla kobiet w wieku rozrodczym.

Kryteria wykluczenia:

- cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzyca typu 1, przeszczepienie trzustki lub komórek beta lub cukrzyca wtórna do zapalenia trzustki lub pankreatektomii;
- stężenie glukozy we krwi na czczo w miejscu > 270 mg/dl (> 15 mmol/l) w punkcie wyjściowym/dzień 1., w przypadku chorych przyjmujących sulfonilomocznik lub insulinę: glikemia na czczo < 110 mg/dl (< 6 mmol/l) w punkcie wyjściowym / dzień 1.;

Program CANVAS (publikacja Neal 2017, Young 2021)

- 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;
- ciągle, niedostatecznie kontrolowane zaburzenie tarczycy. Uwaga: osoby leczone hormonami tarczycy muszą przyjmować stałą ich dawkę przynajmniej przez 6 tygodni przed dniem 1.;
- choroby nerek wymagające leczenia immunosupresyjnego lub dializy lub przeszczepu nerki. Uwaga: mogą brać udział osoby z przebyłą w przeszłości chorobą nerek leczoną, bez następstw.
- zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, procedura rewaskularyzacji lub udar naczyniowo-mózgowy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub planowana procedura rewaskularyzacji lub historia choroby serca w IV klasie według NYHA;
- wyniki 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu wymagające pilnej diagnostyki, oceny lub interwencji (np. nowa istotna klinicznie arytmia lub zaburzone przewodzenie). CANVAS-R: znane wyniki badania elektrokardiograficznego w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, które wymagają pilnej oceny lub interwencji diagnostycznej (np. nowa klinicznie istotna arytmia lub zaburzenie przewodzenia).
- wywiad dodatni na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C (o ile nie jest związany z udokumentowaną trwałą / prawidłową wartością aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej) lub inną klinicznie aktywną chorobą wątroby;
- przebyta lub planowana operacja bariatryczna;
- eGFR <30 ml/min./1,73 m² podczas badania przesiewowego (dostarczone przez laboratorium centralne). W przypadku osób przyjmujących metforminę: podczas badania przesiewowego stężenie kreatyniny w surowicy ≥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 jakkolwiek inny warunek, który zdaniem badacza sprawiłby, że uczestnictwo nie leżałoby w najlepszym interesie podmiotu lub mogłoby zapobiec, ograniczyć lub wprowadzić w błąd określone w protokole oceny bezpieczeństwa lub skuteczności;
- poważna operacja (tj. wymagająca znieczulenia ogólnego) w ciągu 3 miesięcy od wizyty kontrolnej lub jakakolwiek operacja zaplanowana podczas oczekiwanego udziału pacjenta w badaniu (z wyjątkiem drobnej operacji, tj. ambulatoryjnej operacji w znieczuleniu miejscowym);
- jakkolwiek warunek, który w opinii badacza mógłby naruszyć dobrostan podmiotu lub uniemożliwić mu spełnienie wymagań badawczych;
- wcześniejsze lub obecne uczestnictwo w innym badaniu dotyczącym kanagliflozyny (dotyczy badania CANVAS-R);
- obecne zastosowanie innego inhibitora SGLT-2, obecne lub wcześniejsze zastosowanie inhibitora SGLT-2;
- znane alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja kanagliflozyny lub jej substancji pomocniczych;
- obecne stosowanie leku 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 wżewne, donosowe, dostawowe lub miejscowe korykosteroidy lub korykosteroidy w dawkach terapeutycznych;
- otrzymanie aktywnego leku badawczego (w tym szczepionki) lub korzystanie z urządzeń medycznych w ciągu 3 miesięcy przed dniem 1 / linii podstawowej lub otrzymanie co najmniej jednej dawki kanagliflozyny w poprzednim badaniu;
- historia nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu 3 lat przed badaniem przesiewowym;
- ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży lub karmienia piersią podczas badania;

Program CANVAS (publikacja Neal 2017, Young 2021)		
<ul style="list-style-type: none"> 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 (publikacja Neal 2017)		
Parametr	KAN	PLC
Liczba chorych (N)	5 795	4 347
Mężczyźni, n (%)	3 759 (64,9)	2 750 (63,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	63,2 (8,3)	63,4 (8,2)
Rasa, n (%)*	Biała	4 508 (77,8)
	Azjatycka	777 (13,4)
	Czarna	176 (3,0)
	Inna	334 (5,8)
Obecni palacze, n (%)		1 020 (17,6)
Nadciśnienie w wywiadzie, n (%)		5 188 (89,5)
Niewydolność serca w wywiadzie, n (%)		803 (13,9)
Czas trwania cukrzycy, średnia (SD) [lata]		13,5 (7,7)
Choroba mikronaczyniowa w wywiadzie, n (%)	Retinopatia	1 203 (20,8)
	Nefropatia	994 (17,2)
	Neuropatia	1 787 (30,8)
Miażdżycowa choroba naczyniowa w wywiadzie, n (%)**	Wieńcowa	3 234 (55,8)
	Mózgowo-naczyniowa	1 113 (19,2)
	Obwodowa	1 176 (20,3)
	Inna	4 127 (71,2)
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, n (%)***		3 756 (64,8)
Amputacja w wywiadzie, n (%)		136 (2,3)
Wskaźnik masy ciała, średnia (SD) [kg]^		31,9 (5,9)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	136,4 (15,8)
	Rozkurczowe	77,6 (9,6)
Hemoglobina glikowana, średnia (SD) [%]		8,2 (0,9)
Cholesterol, średnia (SD) [mmol/litr]	Całkowity	4,4 (1,1)
	HDL	1,2 (0,3)
	LDL	2,3 (0,9)
	LDL/HDL	2,0 (0,9)
Trójglicerydy, średnia (SD) [mmol / litr]		2,0 (1,3)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]^		76,7 (20,3)
		76,2(20,8)

Program CANVAS (publikacja Neal 2017, Young 2021)						
Albuminy ^{^^^}	Albumina/ kreatynina, mediana (IQR ⁸⁵)	12,4 (6,71;40,9)		12,1 (6,57;43,9)		
	Normoalbuminuria, n/N (%)	4 012/5 740 (69,9)		2 995/4 293 (69,8)		
	Mikroalbuminuria, n/N (%)	1 322/5 740 (23,0)		944/4 293 (22,0)		
	Makroalbuminuria, n/N (%)	406/5 740 (7,1)		354/4 293 (8,2)		
Leki przeciwhiperглиkemiczne, n (%)	Insulina	2 890 (49,9)		2 205 (50,7)		
	Sulfonylomocznik	2 528 (43,6)		1 833 (42,2)		
	Metformina	4 447 (76,7)		3 378 (77,7)		
	Agonista receptora GLP-1	222 (3,8)		185 (4,3)		
	Inhibitor DPP-4	697 (12,0)		564 (13,0)		
Środki kardioprotekcyjne, n (%)	Statyny	4 329 (74,7)		3 270 (75,2)		
	Leki przeciwzakrzepowe	4 233 (73,0)		3 233 (74,4)		
	Inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron	4 645 (80,2)		3 471 (79,8)		
	Betablokery	3 039 (52,4)		2 382 (54,8)		
	Moczopędne leki	2 536 (43,8)		1 954 (45,0)		
Dane demograficzne (publikacja Young 2021)						
Liczba terapii w wywiadzie		0-1	2	≥3	Insulina	Wartość p
Liczba chorych (N)		1 693	2 528	826	5 095	n/d
Mężczyźni, n (%)		1 076 (63,6)	1 589 (62,9)	593 (71,8)	3 251 (63,8)	n/d
Wiek, średnia (SD) [lata]		63,4 (8,8)	62,9 (8,5)	62,9 (7,8)	63,5 (8,0)	0,723
Rasa, n (%)	Biała	1 351 (79,8)	1 927 (76,2)	567 (68,6)	4 099 (80,5)	<0,001
	Azjatycka	175 (10,3)	341 (13,5)	203 (24,6)	565 (11,1)	
	Czarna	60 (3,5)	91 (3,6)	21 (2,5)	164 (3,2)	
	Inna	107 (6,3)	169 (6,7)	35 (4,2)	267 (5,2)	
Obecni palacze, n (%)		386 (22,8)	468 (18,5)	150 (18,2)	802 (15,7)	<0,001
Nadciśnienie w wywiadzie, n (%)		1 501 (88,7)	2 249 (89,0)	734 (88,9)	4 641 (91,1)	<0,001

⁸⁵ zakres ćwiartkowy

Program CANVAS (publikacja Neal 2017, Young 2021)						
Niewydolność serca w wywiadzie, n (%)		308 (18,2)	409 (16,2)	41 (5,0)	703 (13,8)	<0,001
Czas trwania cukrzycy, średnia (SD) [lata]		8,5 (6,2)	11,3 (6,6)	13,9 (6,6)	16,3 (7,7)	<0,001
Miażdżycowa choroba naczyniowa w wywiadzie, n (%)	Wieńcowa	1 014 (59,9)	1 354 (53,6)	387 (46,9)	2 966 (58,2)	0,439
	Mózgowo-naczyniowa	321 (19,0)	515 (20,4)	129 (15,6)	993 (19,5)	0,901
	Obwodowa	303 (17,9)	505 (20,0)	91 (11,0)	1 214 (23,8)	<0,001
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, n (%)		1 177 (69,5)	1 618 (64,0)	446 (54,0)	3 415 (67,0)	0,732
Amputacja w wywiadzie, n (%)		13 (0,8)	28 (1,1)	8 (1,0)	189 (3,7)	<0,001
Wskaźnik masy ciała, średnia (SD) [kg/m ²]		31,4 (5,9)	30,9 (5,5)	31,2 (6,0)	32,8 (6,0)	<0,001
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	136,0 (14,9)	135,6 (15,2)	135,7 (15,5)	137,5 (16,3)	0,002
	Rozkurczowe	79,4 (9,3)	78,5 (9,1)	77,5 (9,6)	76,8 (9,9)	<0,001
Hemoglobina glikowana, średnia [mmol / mol]		64	67	66	68	<0,001
Hemoglobina glikowana, średnia (SD) [%]		8,0 (0,9)	8,2 (0,9)	8,2 (0,9)	8,4 (0,9)	<0,001
Cholesterol, średnia (SD) [mmol/litr]	Całkowity	4,6 (1,2)	4,5 (1,2)	4,1 (1,0)	4,3 (1,1)	<0,001
	HDL	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	0,574
	LDL	2,5 (1,0)	2,4 (1,0)	2,1 (0,8)	2,2 (0,9)	<0,001
	LDL/HDL	2,2 (1,0)	2,1 (1,0)	1,9 (0,9)	2,0 (0,9)	<0,001
Trójglicerydy, średnia (SD) [mmol / liter]		2,1 (1,4)	2,1 (1,3)	1,9 (1,3)	2,0 (1,5)	<0,001
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²] ^{^^}		77,7 (20,9)	79,7 (19,6)	78,9 (19,9)	74,1 (20,6)	<0,001
Albuminy ^{^^^}	Albumina/ kreatynina, mediana (IQR ⁸⁶)	10,1 (6,1; 25,1)	11,3 (6,4; 31,6)	11,0 (6,2; 34,6)	14,6 (7,2; 62,3)	<0,001
	<30, n (%)	1 294 (76,4)	1 852 (73,3)	594 (71,9)	3 267 (64,1)	<0,001

⁸⁶ zakres ćwiartkowy

Program CANVAS (publikacja Neal 2017, Young 2021)								
	30 – 300, n (%)	297 (17,5)	525 (20,8)	180 (21,8)	1 264 (24,8)			
	>300 – ≤3000, n (%)	68 (4,0)	120 (4,7)	45 (5,4)	470 (9,2)			
	>3000, n (%)	8 (0,5)	4 (0,2)	1 (0,1)	44 (0,9)			
Stężenie HbA _{1c}	[mmol / mol]	53	53,0 ; 58,5	58,5 ; 63,9	63,9 ; 69,4	69,4 ; 74,9	>75, 0	War tość p
	%	<7,0	7,0; 7,5	7,5; 8,0	8,0; 8,5	8,5; 9,0	>9	
Liczba chorych (N)		746	1 94 0	2 14 7	1 79 3	1 41 6	2 10 0	<0,0 01
Mężczyźni, n (%)		504 (67, 6)	1 31 5 (67, 8)	1 37 6 (64, 1)	1 13 5 (63, 3)	909 (64, 2)	1 27 0 (60, 5)	b/d
Wiek, średnia (SD) [lata]		64,0 (8,0)	64,5 (8,2)	64,1 (8,2)	63,2 (8,2)	62,7 (8,1)	61,7 (8,2)	<0,0 01
Rasa, n (%)	Biała	594 (79, 6)	1 56 9 (80, 9)	1 73 1 (80, 6)	1 39 6 (77, 9)	1 08 7 (76, 8)	1 56 7 (74, 6)	<0,0 01
	Azjatycka	80 (10, 7)	234 (12, 1)	219 (10, 2)	230 (12, 8)	211 (14, 9)	310 (14, 8)	
	Czarna	23 (3,1)	46 (2,4)	59 (2,7)	57 (3,2)	45 (3,2)	106 (5,0)	
	Inna	49 (6,6)	91 (4,7)	138 (6,4)	110 (6,1)	73 (5,2)	117 (5,6)	
Obecni palacze, n (%)		147 (19, 7)	324 (16, 7)	359 (16, 7)	309 (17, 2)	254 (17, 9)	413 (19, 7)	0,09
Nadciśnienie w wywiadzie, n (%)		685 (91, 8)	1 73 4 (89, 4)	1 93 4 (90, 1)	1 60 9 (89, 7)	1 27 7 (90, 2)	1 88 6 (89, 8)	0,60 9
Niewydolność serca w wywiadzie, n (%)		96 (12, 9)	246 (12, 7)	284 (13, 2)	244 (13, 6)	214 (15, 1)	377 (18, 0)	<0,0 01
Czas trwania cukrzycy, średnia (SD) [lata]		11,0 (6,0; 16,0)	12,0 (7,0; 17,0)	12,3 (8,0; 18,0)	13,0 (9,0; 18,0)	13,0 (9,2; 19,0)	13,0 (9,0; 18,0)	<0,0 01
Miażdżycowa choroba naczyniowa w wywiadzie, n (%)	Wieńcowa	426 (57, 1)	1 14 4 (59, 0)	1 20 2 (56, 0)	972 (54, 2)	808 (57, 1)	1 16 9 (55, 7)	0,10 8

Program CANVAS (publikacja Neal 2017, Young 2021)								
	Mózgowo-naczyniowa	149 (20,0)	373 (19,2)	427 (19,9)	331 (18,5)	280 (19,8)	398 (19,0)	0,60 7
	Obwodowa	146 (19,6)	367 (18,9)	437 (20,4)	380 (21,2)	315 (22,2)	468 (22,3)	0,00 3
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, n (%)		505 (67,7)	1 301 (67,1)	1 409 (65,6)	1 135 (63,3)	936 (66,1)	1 370 (65,2)	0,14 3
Amputacja w wywiadzie, n (%)		11 (1,5)	51 (2,6)	40 (1,9)	51 (2,8)	33 (2,3)	52 (2,5)	0,32
Wskaźnik masy ciała, średnia (SD) [kg/m ²]		31,9 (5,9)	31,7 (5,9)	31,8 (5,9)	31,8 (5,8)	32,2 (6,0)	32,3 (6,1)	0,02
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	135,3 (15,7)	136,4 (15,5)	136,6 (15,5)	136,8 (15,7)	137,6 (15,8)	136,6 (16,3)	0,00 6
	Rozkurczowe	76,6 (9,8)	77,1 (9,3)	77,4 (9,6)	77,8 (9,6)	78,3 (10,1)	78,5 (9,7)	<0,0 01
Hemoglobina glikowana	Średnia (SD) [mmol / mol]	51	56	62	67	73	83	<0,0 01
	Średnia (SD) [%]	6,8 (0,2)	7,3 (0,1)	7,8 (0,1)	8,3 (0,1)	8,8 (0,1)	9,7 (0,5)	<0,0 01
Cholesterol, średnia (SD) [mmol/litr]	Całkowity	4,2 (1,1)	4,3 (1,1)	4,3 (1,2)	4,4 (1,2)	4,4 (1,1)	4,5 (1,2)	<0,0 01
	HDL	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	<0,0 01
	LDL	2,2 (0,9)	2,2 (0,9)	2,3 (0,9)	2,3 (0,9)	2,4 (0,9)	2,4 (1,0)	<0,0 01
	LDL/HDL	1,9 (0,9)	2,0 (0,9)	2,0 (0,9)	2,1 (0,9)	2,1 (0,9)	2,1 (1,0)	<0,0 01
Trójglicerydy, średnia (zakres) [mmol / l]		1,5 (1,1; 2,0)	1,6 (1,2; 2,3)	1,7 (1,2; 2,3)	1,7 (1,2; 2,3)	1,7 (1,3; 2,5)	1,8 (1,3; 2,7)	<0,0 01
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²] ^{^^}		75,9 (19,6)	75,4 (19,5)	76,6 (19,8)	76,0 (21,0)	77,0 (20,8)	77,5 (21,8)	0,01 1
Albuminy ^{^^^}	Albumina/ kreatynina, mediana (IQR ⁸⁷)	9,3 (5,9; 22,9)	10,2 (6,0; 28,4)	11,2 (6,4; 35,3)	12,1 (6,8; 42,5)	15,1 (7,4; 59,4)	17,6 (7,7; 70,6)	<0,0 01

⁸⁷ zakres ćwiartkowy

Program CANVAS (publikacja Neal 2017, Young 2021)								
	<30, n (%)	587 (78,7)	1 444 (74,4)	1 547 (72,1)	1 234 (68,8)	916 (64,7)	1 279 (60,9)	<0,001
	30 – 300, n (%)	115 (15,4)	352 (18,1)	445 (20,7)	401 (22,4)	365 (25,8)	588 (28,0)	
	>300 – ≤3000, n (%)	25 (3,4)	109 (5,6)	124 (5,8)	131 (7,3)	115 (8,1)	199 (9,5)	
	>3000, n (%)	5 (0,7)	8 (0,4)	10 (0,5)	10 (0,6)	9 (0,6)	15 (0,7)	
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

13.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

13.9.1. Etap I

Tabela 165.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap I

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Abdelmasih 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji, tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Abdelmasih R, Abdelmaseih R, Thakker R, Faluk M, Ali A, Alsamman MM, i in. Update on the Cardiovascular Benefits of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors: Mechanism of Action, Available Agents and Comprehensive Review of Literature. <i>Cardiol Res.</i> sierpień 2021;12(4):210–8.
<i>Adnimadhyam 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano wpływ różnych inhibitorów SGLT-2 i inhibitorów DPP4 na ryzyko amputacji. Nie wyodrębniono w badaniu wyników przedstawionych dla wnioskowanej interwencji czyli terapii 3-lekowej	Adimadhyam S, Lee TA, Calip GS, Smith Marsh DE, Layden BT, Schumock GT. Risk of amputations associated with SGLT-2 inhibitors compared to DPP-4 inhibitors: A propensity-matched cohort study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Dec;20(12):2792-2799
<i>Aftab 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Aftab S, Vetrivel Suresh R, Sherali N, Daniyal M, Tsouklidis N. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitors: Benefits in Diabetics With Cardiovascular Disease. <i>Cureus.</i> 2020 Oct 3;12(10):e10783. doi: 10.7759/cureus.10783. PMID: 33042651; PMCID: PMC7535950.
<i>Agarwal 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyodrębniono danych dla KAN w ramach terapii 3-lekowej.	Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, Ruilope LM, Boletis J, Toto R, Umpierrez GE, Wanner C, Wada T, Scott C, Joseph A, Ogbaa I, Roberts L, Scheerer MF, Bakris GL. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results. <i>Nephrol Dial</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Transplant. 2022 Jun 23;37(7):1261-1269. doi: 10.1093/ndt/gfab336
<i>Ahmed 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej. Podano wyniki jedynie ogólnie dla KAN w monoterapii.	Ahmed R.; Choudhury S.R.; Sanyal D.; Majumder A., Addition of SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes is associated with persistent and significant weight loss: a real-world study from Eastern India, <i>Clinical Diabetology</i> (2022) 11:1 (26-32). Date of Publication: 2022
<i>Akbari 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji przedstawiono wyniki dla specyficznego punktu końcowego – <i>Circulating Uric Acid Concentrations</i> . Wnioski przedstawiono dla różnych schematów stosowania KAN.	Akbari A, Rafiee M, Sathyapalan T, Sahebkar A. Impacts of Sodium/Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Circulating Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Diabetes Res.</i> 2022 Feb 17;2022:7520632
<i>Al Hamed 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie systematycznym nie przedstawiono wyników dla wnioskowanej interwencji.	Al Hamed, F. A., & Elewa, H., Potential therapeutic effects of sodium glucose-linked cotransporter 2 inhibitors in stroke. <i>Clinical Therapeutics</i> , 42(11), e242-e249, 2020
<i>Al Rubeaan 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Al-Rubeaan K, Banah F, Alruwaily FG, i in., Longitudinal assessment of the quality of life and patterns of antidiabetic medication use in patients with type 2 diabetes, Saudi Arabia perspective, DISCOVER study. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2023 Jan;39(1):27-35
<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 a jedynie 5 chorych stosowało KAN w skojarzeniu z MET/SU. Dwoch 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>Ali 2020b</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania Ali 2020. W badaniu porównywano KAN względem liraglutylu (agonista receptora GLP-1). Wyniki w badaniu przedstawiono łącznie dla całej grupy chorych stosującej KAN (bez podziału na leczenie w monoterapii lub leczenie skojarzone).	Ali, A. M., Mari, A., Martinez, R., i in Improved beta cell glucose sensitivity plays predominant role in the decrease in HbA1c with Cana and Lira in T2DM. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , 105(10), 3226-3233.
<i>Alkagiet 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Alkagiet S, Tziomalos K. Role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the management of heart failure in

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			patients with diabetes mellitus. World J Diabetes. 2020 May 15;11(5):150-154. doi: 10.4239/wjd.v11.i5.150. PMID: 32477451; PMCID: PMC7243487.
<i>Aneja 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyodrębniono danych dla KAN w ramach terapii 3-lekowej.	Aneja P, Bhalla G, Parvesh N, i in., Efficacy and Safety of Canagliflozin 300 mg in Overweight and Obese Type 2 Diabetes Mellitus Patients in a Real-world Setting: COLOR Study. Indian J Endocrinol Metab. 2019 May-Jun;23(3):307-311
<i>Arish 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Asrih M, Gariani K. Impact of SGLT Inhibitors on Multiple Organ Defects in Diabetes. Curr Diabetes Rev. 2020;16(5):411–8.
<i>Arnott 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano terapię 2-lekową.	Arnott, C., Neuen, B. L., Heerspink, H. J., I in. (2020). The effects of combination canagliflozin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on intermediate markers of cardiovascular risk in the CANVAS program. International Journal of Cardiology, 318, 126-129.
<i>Arnott 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano terapię 2-lekową.	Arnott, C., Li, J. W., Cannon, C. P., de Zeeuw, D., Neuen, B. L., Heerspink, H. J., ... & Mahaffey, K. W. (2021). The effects of canagliflozin on heart failure and cardiovascular death by baseline participant characteristics: Analysis of the CREDENCE trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 23(7), 1652-1659.
<i>Ata 2021</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z cukrzycą u których wystąpiła kwasica ketonowa.	Ata, F., Yousaf, Z., Khan, A.A. et al. SGLT-2 inhibitors associated euglycemic and hyperglycemic DKA in a multicentric cohort. Sci Rep 11, 10293 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-89752-w
<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, Diabetes Res Clin Pract. 2018; 146:180-190

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bailey 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej. Podano, że większość chorych otrzymywała co najmniej dwa leki jednak brak dokładnych informacji na temat stosowanych schematów.	Bailey, R. A., Schwab, P., Xu, Y., Pasquale, M., & Renda, A. (2016). Glycemic control outcomes after canagliflozin initiation: observations in a Medicare and commercial managed care population in clinical practice. <i>Clinical Therapeutics</i> , 38(9), 2046-2057.
<i>Bailey 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla KAN w terapii 3- lub 4-lekowej.	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>Baito 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu uczestniczyli chorzy leczeni uprzednio metforminą. W badaniu oceniano terapię 2-lekową.	Baito, Q. N., Alhassani, A. N., & Al-Nimer, M. S. (2021). Harmful versus beneficial effects of using short-term combined oral antidiabetic therapy: An open label comparative clinical trial. <i>Clinical Diabetology</i> , 10(4), 349-353.
<i>Baker 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	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>Banerjee 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotyczy chorych na DM2 z nefropatią cukrzycową.	Banerjee S, Grobelna A. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Diabetic Nephropathy: A Review of Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Sep 20. PMID: 31725208.
<i>Baruah 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano dane dla inhibitorów SGLT-2 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>Bashier 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych z Emiratów Arabskich.	Bashier A, Khalifa AA, Rashid F, Abdelgadir EI, Al Qaysi AA, Ali R, i in. Efficacy and Safety of SGLT-2 Inhibitors in Reducing Glycated Hemoglobin and Weight in Emirati Patients With Type 2 Diabetes. <i>J Clin Med Res.</i> czerwiec 2017;9(6):499–507.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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., BMC Endocrine Disorders 2013, 13: 58
<i>Bethel 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	Bethel, M. A., & McMurray, J. J. (2018). Class effect for sodium glucose-cotransporter-2 inhibitors in cardiovascular outcomes: implications for the cardiovascular disease specialist. Circulation, 137(12), 1218-1220.
<i>Bhosle 2022</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.	Bhosle D., Indurkar S., Quadri, U. i Chandekar B., A Comparative Study of efficacy and safety of different Sodium Glucose Co-transporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in the Management of Patients with Type II Diabetes Mellitus. The Journal of the Association of Physicians of India 2022, 70(6), 11-12.
<i>Bilezikian 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Bode 2013</i> . Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych otrzymujących KAN w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym.	Bilezikian, J. P., Watts, N. B., Usiskin, K., Polidori, D., Fung, A., Sullivan, D., & Rosenthal, N. (2016). Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. The Journal of Clinical Endocrinology, 101(1), 44-51.
<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.	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 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy stosowali KAN w skojarzeniu z innymi lekami p/cukrzycowymi ale nie przedstawiono informacji jaki odsetek chorych stosował terapię co najmniej 3- lekową i nie wyodrębniono wyników dla tej podgrupy, wyniki przedstawiono jedynie ogólnie dla KAN.	Blonde L, Patel C, Wu B, i in., Real-World Comparative Effectiveness of Canagliflozin Versus Empagliflozin and Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes in the United States. Adv Ther. 2021 Jan;38(1):594-606. doi: 10.1007/s12325-020-01549-x

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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>Bolge 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono wyniki dla terapii KAN/KAN+MET.	Bolge, S. C., Flores, N. M., Huang, S., & Cai, J. (2017). Health care provider experience with canagliflozin in real-world clinical practice: favorability, treatment patterns, and patient outcomes. International Journal of General Medicine, 177-187.
<i>Borisov 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Ocena punktów końcowych związanych z czynnością wątroby u chorych z cukrzycą i stłuszczeniem wątroby.	Borisov AN, Kutz A, Christ ER, Heim MH, Ebrahimi F. Canagliflozin and Metabolic Associated Fatty Liver Disease in Patients with Diabetes Mellitus: New Insights from CANVAS. J Clin Endocrinol Metab. 2023 May 7:dgad249. doi: 10.1210/clinem/dgad249.
<i>Brak autorów 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List	b/d
<i>Brunton 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Brunton, S. A. (2015). The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes mellitus. International journal of clinical practice, 69(10), 1071-1087.
<i>Budoff 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Budoff MJ, Wilding JPH. Effects of canagliflozin on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pract. 2017 May;71(5):e12948. doi: 10.1111/ijcp.12948. PMID: 28508457; PMCID: PMC5488174.
<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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			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 co najmniej 2 lekami hipoglikemizującymi	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 Comparison Through a Meta-Analysis, Diabetes Ther. 2018; 9(5):1883-1895
<i>Buysman 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.	Buysman E.K., Chow W., Henk H.J. i in., Characteristics and outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus treated with Canagliflozin: a real-world analysis., BMC Endocr Disord. 2015 Nov 2; 15: 67
<i>Buysman 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie przedstawiono ile terapii stosowali chorzy.	Buysman, E. K., Anderson, A., Bacchus, S., & Ingham, M. Retrospective Study on the Impact of Adherence in Achieving Glycemic Goals in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Receiving Canagliflozin. Advances in Therapy 2017, 34(4), 937–953
<i>CADTH 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	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 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Cai, X., Yang, W., Gao, X., i in., (2018). The association between the dosage of SGLT-2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. Obesity, 26(1), 70-80.
<i>Cannon 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>CREDENCE</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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			HbA1c <7%: Results From the CREDENCE Trial, Circulation. 2020;141(5):407-410
CANTATA-D (Lavalle-González 2013)	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+SITA/PLC.	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
CANTATA-D (Lavalle-Gonzalez 2016)	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników z kilku badań.	Lavalle-González, F. J., Eliaschewitz, F. G., Cerdas, S., Del Pilar Chacon, M., Tong, C., & Alba, M. (2016). Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus from Latin America. Current Medical Research and Opinion, 32(3), 427-439.
CANTATA-MP (Forst 2014)	Niewłaściwa interwencja	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET+pioglitazon względem terapii MET+pioglitazon+PLC. Pioglitazon nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce	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
CANTATA-SU (Cefalu 2013)	Niewłaściwa interwencja	Badanie CANTATA-SU, w którym uczestniczyli chorzy otrzymujący terapię 2-lekową.	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
CANTATA-SU (Leiter 2015)	Niewłaściwa interwencja	Badanie CANTATA-SU, w którym uczestniczyli chorzy otrzymujący terapię 2-lekową.	Leiter L.A., Yoon K.H. Arias P. i in., Canagliflozin provides durable glyceimic 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
CANVAS (Rådholm 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. Zaprezentowano wyniki łącznie dla KAN, nie możliwym jest wyróżnienie wyników dla poszczególnych grup.	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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
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. Zaprezentowano wyniki łącznie dla KAN, nie możliwym jest wyróżnienie wyników dla poszczególnych grup.	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
Caparrotta 2021	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN.	Caparrotta TM, Greenhalgh AM, Osinski K, Gifford RM, Moser S, Wild SH, Reynolds RM, Webb DJ, Colhoun HM. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT-2i) Exposure and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Population-Based Observational Studies. Diabetes Ther. 2021 Apr;12(4):991-1028. doi: 10.1007/s13300-021-01004-2.
Carbone 2019	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, Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):64
Carbone 2020	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano monoterapię KAN vs SITA	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, Diabetes Metab Res Rev. 2020; 16:e3335
Carlson 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Drug Saf. 2016 Oct;15(10):1401-12.
Cesaro 2023	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono wyniki łącznie dla KAN, nie wiadomo czy chodzi o terapię 2/3 lekowe.	Cesaro, A., Acerbo, V., Vetrano, E., i in., (2023). Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Diabetes and Coronary Artery Disease: Translating the Benefits of the Molecular Mechanisms of Gliflozins into Clinical Practice. International Journal of Molecular Sciences, 24(9), 8099.
Cha 2021	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej	Cha, A. S., Chen, Y., Fazioli, K., Rivara, M. B., & Devine, E. B. (2021). Microvascular benefits of new antidiabetic agents:

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			a systematic review and network meta-analysis of kidney outcomes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 106(4), 1225-1234.
<i>Chang 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych stosujących KAN (analizowano dane łącznie dla inhibitorów SGLT-2)	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, JAMA Intern Med. 2018; 178(9):1190-1198
<i>Charytan 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>CREDENCE</i> do którego włączono chorych na DM2 u których występowała przewlekła choroba nerek.	Charytan, D. M., Mahaffey, K. W., Jardine, M. J., I in., (2023). Cardiorenal protective effects of canagliflozin in CREDENCE according to glucose lowering. BMJ Open Diabetes Research and Care, 11(3), e003270.
<i>Chen 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono wnioski łącznie dla KAN.	Chen, M. B., Wang, H., Zheng, Q. H., I in., (2021). Effect of sodium-dependent glucose transporter inhibitors on glycated hemoglobin A1c after 24 weeks in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Medicine, 100(1).
<i>Chen 2021b</i>	Niewłaściwa interwencja	Przedstawiono wyniki meatanalizy przedstawione łącznie dla badań z KAN.	Chen, M. B., Wang, H., Cui, W. Y., I in., (2021). Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. Medicine, 100(6).
<i>Cheng 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla KAN.	Cheng JWM, Badreldin HA, Patel DK, Bhatt SH. Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. Curr Med Res Opin. 2017 Jun;33(6):985-992
<i>Cheong 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN.	Cheong AJY, Teo YN, Teo YH, i in., SGLT inhibitors on weight and body mass: A meta-analysis of 116 randomized-controlled trials. Obesity (Silver Spring). 2022 Jan;30(1):117-128 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/oby.23331
<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, J Am Coll Cardiol. 2019; 74(20):2511-2524

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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>Cho 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania CALMER, w którym przedstawiono wyniki dla porównania gliptyna→KAN vs gliptyna + KAN. W publikacji nie przedstawiono dokładnie jakie leki stosowano jako 3/4 terapię.	Cho, K. Y., Nomoto, H., Nakamura, A., i in., Favourable effect of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor canagliflozin plus the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin in combination on glycaemic fluctuation: an open-label, prospective, randomized, parallel-group comparison trial (the CALMER study). <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 22(3), 458-462, 2020
<i>Cho 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w Japonii (zgodnie z kryteriami wykluczenia, do analizy nie włączano badań przeprowadzonych na chorych rasy azjatyckiej).	Cho, K. Y., Nomoto, H., Nakamura, i in., Improved time in range and postprandial hyperglycemia with canagliflozin in combination with teneligliptin: Secondary analyses of the CALMER study. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> , 12(8), 1417-1424, 2021
<i>Chow 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej	Chow, W., Miyasato, G., Kokkotos, F. K., I in., (2016). Real-world canagliflozin utilization: glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus—a multi-database synthesis. <i>Clinical Therapeutics</i> , 38(9), 2071-2082.
<i>Clar 2012</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano wyniki łącznie dla KAN stosowanej w terapii dwu- i trójlekowej (dla terapii trójlekowej przedstawiono jedynie wyniki ekonomiczne)	Clar C, Gill JA, Court R, et al. Systematic review of SGLT-2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. <i>BMJ Open</i> 2012;2:e001007. doi:10.1136/bmjopen-2012-001007
<i>Colacci 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla SGLT-2	Colacci M, Fralick J, Odutayo A, Fralick M. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Risk of Diabetic Ketoacidosis Among Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Can J Diabetes</i> . 2022 Feb;46(1):10-15.e2. doi: 10.1016/j.jcjd.2021.04.006.
<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., 2 L. i in., Treatment patterns, glycemic control and bodyweight with canagliflozin 300 mg versus GLP1RAs in Type II diabetes patients, <i>J Comp Eff Res.</i> 2019; 8(11):889-905

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Comoglio 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Przeгляд wykonano dla GLP-1 Ras	Herrera Comoglio R, Vidal Guitart X. Cardiovascular outcomes, heart failure and mortality in type 2 diabetic patients treated with glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs): A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. Int J Clin Pract. 2020 Sep;74(9):e13553
<i>CREDESCENCE (Jardine 2021)</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z cukrzycą i CKD	Jardine M, Zhou Z, Lambers Heerspink HJ, i in., Kidney, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin according to Baseline Albuminuria: A CREDESCENCE Secondary Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Mar 8;16(3):384-395. doi: 10.2215/CJN.15260920.
<i>CREDESCENCE (Neuen 2021)</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z cukrzycą i CKD	Neuen BL, Oshima M, Perkovic V, I in., Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: the CREDESCENCE trial. Eur Heart J. 2021 Dec 21;42(48):4891-4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab497.
<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 (SGLT-2) 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. 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>CVD-REAL (Kosiborod 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji dane analizowano łącznie dla inhibitorów SGLT-2.	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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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
<i>Dave 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT-2.	Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, Tong A, Patorno E. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Severe Urinary Tract Infections: A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 20 sierpień 2019;171(4):248–56.
<i>Davidson 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników (<i>pooled analysis</i>).	Davidson JA, Aguilar R, Lavalle González FJ, I in., Efficacy and Safety of Canagliflozin in Type 2 Diabetes Patients of Different Ethnicity. Ethn Dis. 2016 Apr 21;26(2):221-8
<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., Adv Ther (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., Diabetes Metab Syndr Obes. 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), Expert Rev. Clin. Pharmacol. (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 3-lekowej.	Dawwas G.K., Smith S.M., Park H., Cardiovascular outcomes of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes, Diabetes Obes Metab. 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, Adv Chronic Kidney Dis. 2018; 25(2):149-157
<i>Delanaye 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla wnioskowanej interwencji	Delanaye P, Wissing KM, Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: renal outcomes according to

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			baseline albuminuria. Clin Kidney J. 2021 Jun 11;14(12):2463-2471
<i>Deng 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	Nie analizowano w badaniu wyników dla wnioskowanej interwencji	Deng Y, Polley EC, Wallach JD, et alComparative effectiveness of second line glucose lowering drug treatments using real world data: emulation of a target trialBMJ Medicine 2023;2:e000419
<i>Desai 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników z kilku badań.	Desai, M., Yavin, Y., Balis, D., Sun, D., Xie, J., Canovatchel, W., & Rosenthal, N. (2017). Renal safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(6), 897-900.
<i>Dicembrini 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki z publikacji <i>Schernthaler 2013</i>	Dicembrini I., Tomberli B., Nreu B. i in., Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials, Diabetes Res Clin Pract. 2019; 153:138-144
<i>Dietrich 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Dietrich, E., Powell, J., & Taylor, J. R. (2013). Canagliflozin: a novel treatment option for type 2 diabetes. Drug design, development and therapy, 1399-1408.
<i>Dixon 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>CANA-HF</i> . Chorzy otrzymywali różne terapie przeciwcukrzycowe, jednakże brak informacji czy w badaniu uczestniczyli chorzy w schemacie 3- lub 4-lekowym.	Dixon, D. L., Billingsley, H. E., Canada, J. M., Trankle, C. R., Kadariya, D., Cooke, R., ... & Carbone, S. (2021). Effect of Canagliflozin Compared With Sitagliptin on Serum Lipids in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Post-Hoc Analysis of the CANA-HF Study. Journal of cardiovascular pharmacology, 78(3), 407.
<i>Doi 2023</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono wyniki dotyczące parametrów nerkowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek.	Doi, Y., Hamano, T., Yamaguchi, S., i in., (2023). Mediators between canagliflozin and renoprotection vary depending on patient characteristics: Insights from the CREDENCE trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 25(10), 2944-2953.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Duan 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Duan XY, Liu SY, Yin DG. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2021 Jul 30;100(30):e26431. doi: 10.1097/MD.00000000000026431.
<i>Dutta 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji podano wyniki ogółem dla KAN, brak możliwości wyróżnienia wyników dla terapii 2/3 lekowej	Dutta, S., Kumar, T., Singh, S., I in., (2022). Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT-2 inhibitors: A systematic review and quantitative analysis. <i>Journal of Family Medicine and Primary Care</i> , 11(3), 927.
<i>EASEL (Udell 2019)</i>	Niewłaściwa interwencja	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, <i>Endocrinol Diabetes Metab</i> . 2019; 3(1):e00096
<i>Engelhardt 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla KAN w schemacie 3-lekowym.	Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and Management of Genital Mycotic Infections in the Setting of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. <i>Ann Pharmacother</i> . kwiecień 2021;55(4):543–8.
<i>Erondu 2015</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji przedstawiono wyniki dla specyficznego punktu końcowego (<i>etoacidosis</i>).	Erondu N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. <i>Diabetes Care</i> . 2015 Sep;38(9):1680-6.
<i>Erythropoulou-Kaltsidou 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	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
<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., <i>Int J Clin Exp Med</i> 2016;9 (2): 2595-2612
<i>Feng 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczyło przyczyn hospitalizacji chorych.	Feng, K. Y., Li, J., Ianus, J., de Zeeuw, D., Fulcher, G. R., Pfeifer, M., ... & Mahaffey, K. W. (2021). Reasons for hospitalizations in patients with type 2 diabetes in the

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			CANVAS programme: a secondary analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, 23(12), 2707-2715.
<i>Fernandes 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, I in., Association of SGLT-2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. Heart Rhythm. 2021 Jul;18(7):1098-1105. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.028
<i>Ferrannini 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji przedstawiono wyniki zbiorczo dla wszystkich analizowanych interwencji	Ferrannini, G., Pollock, C., Natali, A. et al. Extremes of both weight gain and weight loss are associated with increased incidence of heart failure and cardiovascular death: evidence from the CANVAS Program and CREDENCE. Cardiovasc Diabetol 22, 100 (2023)
<i>Ferwani 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej. Podano wyniki jedynie ogólnie dla KAN	Ferwani P, Maldar A, Shah N, Chauhan P, Chadha M. Prevalence of Bacterial Urinary Tract Infection Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Prospective Real-World Setting Study. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2022;37(2):5-8. doi: 10.15605/jafes.037.02.04. Epub 2022 Jul 25. PMID: 36578886; PMCID: PMC9758558.
<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>Filion 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyodrębniono danych dla KAN w ramach terapii 3-lekowej	Filion KB, Lix LM, Yu OH, I in., Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			cohort study. BMJ. 2020 Sep 23;370:m3342. doi: 10.1136/bmj.m3342.
<i>Filippatos 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla KAN w schemacie 3-lekowym.	Filippatos TD, Tsimihodimos V, Liamis G, Elisaf MS. SGLT-2 inhibitors-induced electrolyte abnormalities: An analysis of the associated mechanisms. Diabetes Metab Syndr. 2018;12(1):59–63.
<i>Fleming 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przeгляд 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 przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN <i>fracture risk</i>	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>Fralick 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla wnioskowanej interwencji.	Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, I in., Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study. BMJ. 2020 Aug 25;370:m2812
<i>Fu 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla wnioskowanej interwencji.	Fu, E. L., Paterno, E., Everett, B. M., I in., (2023). Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors vs. sitagliptin in heart failure and type 2 diabetes: an observational cohort study. European Heart Journal, 44(24), 2216-2230.
<i>Fulcher 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania CANVAS, w której analizowano podgrupę chorych przyjmujących KAN vs PLC w połączeniu z monoterapią SU.	Fulcher, G., Matthews, D. R., Perkovic, V., de Zeeuw, D., Mahaffey, K. W., Weiss, R., ... & Neal, B. (2015). Efficacy and safety of canagliflozin used in conjunction with sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. Diabetes Therapy, 6, 289-302.
<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. W badaniu oceniano terapię 2-lekową	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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Garcia Sanchez 2022</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu analizowane dane dla chorych z PChN	Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, I in., Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. <i>Adv Ther.</i> 2022 Jan;39(1):193-220. doi: 10.1007/s12325-021-02006-z.
<i>Garofalo 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Garofalo C., Borrelli S., Liberti M.E. i in., SGLT-2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects, <i>Medicina (Kaunas)</i> . 2019; 55(6):268
<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>Gautam 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotyczyła populacji chorych z cukrzycą typu 2 i niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby	Gautam A, Agrawal PK, Doneria J, Nigam A. Effects of Canagliflozin on Abnormal Liver Function Tests in Patients of Type 2 Diabetes with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. <i>J Assoc Physicians India</i> . 2018 Aug;66(8):62-66
<i>Ghosal 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis wpływu badań na praktykę kliniczną	Ghosal S, Sinha B. Translating the statistical benefits of SGLT-2 inhibitors on cardio-renal outcomes into clinical practice. <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> . 2020 May;13(5):545-551.
<i>Ghosh 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Ghosh, R. K., Ghosh, G. C., Gupta, M., I in. (2019). Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and heart failure. <i>The American Journal of Cardiology</i> , 124(11), 1790-1796.
<i>Gilbert 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy z cukrzycą i CKD, W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	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>Giorgino 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Giorgino F, Vora J, Fenici P, Solini A. Cardiovascular protection with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: Does it apply to all patients? <i>Diabetes Obes</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Metab. 2020 Sep;22(9):1481-1495. doi: 10.1111/dom.14055. Epub 2020 May 7. PMID: 32285611; PMCID: PMC7496739.
<i>Giugliano 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Giugliano D., Meier J.J., Esposito K., Heart failure and type 2 diabetes: From cardiovascular outcome trials, with hope, Diabetes Obes Metab. 2019; 21(5):1081-1087
<i>Giugliano 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, I in., SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. Cardiovasc Diabetol. 2021 Dec 16;20(1):236. doi: 10.1186/s12933-021-01430-3.
<i>Giugliano 2021b</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej	Giugliano, D., Longo, M., Caruso, P., I in., (2021). S sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, 23(7), 1672-1676.
<i>Goncalves 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT-2, brak wyników dla KAN.	Goncalves E, Bell DSH. Combination Treatment of SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Symbiotic Effects on Metabolism and Cardiorenal Risk. Diabetes Ther. czerwiec 2018;9(3):919–26.
<i>Gorgojo-Martínez 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wskazano jedynie że KAN stosowano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, ale nie wskazano ile chorych stosowano KAN w terapii co najmniej 3-lekowej (brak wyszczególnionych wyników dla terapii 3-lekowej)	Gorgojo-Martínez JJ, Gargallo-Fernández MA, Galdón Sanz-Pastor A, I in., Real-World Clinical Outcomes Associated with Canagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Spain: The Real-Wecan Study. J Clin Med. 2020 Jul 17;9(7):2275. doi: 10.3390/jcm9072275.
<i>Gorgojo-Martínez 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wskazano jedynie że KAN stosowano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, ale nie wskazano ile chorych stosowano KAN w terapii co najmniej 3-lekowej (brak wyszczególnionych wyników dla terapii 3-lekowej)	Gorgojo-Martínez JJ, Brito-Sanfiel M, Antón-Bravo T, i in., Predictive Factors of Renal Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Canagliflozin in the Real-Wecan Study. J Clin Med. 24 wrzesień 2022;11(19):5622.
<i>Gorgojo-Martínez 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja dotyczyła porównania dawki KANA 100 mg vs 300 mg. W badaniu KAN stosowano w skojarzeniu z MET (terapia dwulekowa).	Gorgojo-Martínez, J. J., Ferreira-Ocampo, P. J., Galdón Sanz-Pastor, A., I in. (2023). Effectiveness and Tolerability of the Intensification of Canagliflozin Dose from 100 mg to 300

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes in Real Life: The INTENSIFY Study. Journal of Clinical Medicine, 12(13), 4248.
<i>Green 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla KAN.	Green, J. B., & McCullough, P. A. (2022). Roles for SGLT-2 inhibitors in cardiorenal disease. <i>Cardiorenal Medicine</i> , 12(3), 81-93.
<i>Guo 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej 3-lekowej.	Guo M., Ding J., Li J. i in., SGLT-2 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>Gupta 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej 3-lekowej. Przegląd niesystematyczny	Gupta, V., Canovatchel, W., Lokesh, B. N., I in. (2017). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Moving beyond the glycemic treatment goal. <i>Indian Journal of Endocrinology and Metabolism</i> , 21(6), 909.
<i>Guthrie 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Raport do programu badawczego CANVAS 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>Haas 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Haas, B., Eckstein, N., Pfeifer, V., I in., (2014). Efficacy, safety and regulatory status of SGLT-2 inhibitors: focus on canagliflozin. <i>Nutrition & Diabetes</i> , 4(11), e143-e143.
<i>Halalau 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania CREDENCE do którego włączono chorych na DM2 u których występowała przewlekła choroba nerek.	Halalau, A., Fuller, W., & Wheeler, S. (2021). Canagliflozin Reduces the Risk of Kidney Failure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Nephropathy: The CREDENCE Randomized Trial. <i>Journal of General Internal Medicine</i> , 1-3.
<i>Hamid 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono wyniki dla SGLT-2 łącznie	Hamid, A., Vaduganathan, M., Oshunbade, A. A., i in., (2020). Antihyperglycemic therapies with expansions of US Food and Drug Administration indications to reduce cardiovascular events: prescribing patterns within an academic medical center. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology</i> , 76(3), 313-320.
<i>Handelsman 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd 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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Hassanein 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej	Hassanein M, Echtay A, Hassoun A, i in., Tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: Results of the Canagliflozin in Ramadan Tolerance Observational Study (CRATOS), Int J Clin Pract. 2017 Oct;71(10):e12991
<i>Heerspink 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania CANTATA-SU w którym chorzy otrzymywali terapię KAN+MET.	Heerspink H.J., Desai M., Jardine M. i in., Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects., J Am Soc Nephrol. 2017 Jan; 28 (1): 368-375
<i>Heerspink 2022</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z PCHN	Heerspink HJL, Oshima M, Zhang H, i in., Canagliflozin and Kidney-Related Adverse Events in Type 2 Diabetes and CKD: Findings From the Randomized CREDENCE Trial. Am J Kidney Dis. 2022 Feb;79(2):244-256.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.05.005.
<i>Hemmingsen 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Hemmingsen, B., Krogh, J., Metzendorf, M. I., & Richter, B. (2016). Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews, (4).
<i>Heyward 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej	Heyward J., Mansour O., Olson L. i in., Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis, PLoS One. 2020; 15(6):e0234065
<i>Hsia 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. luty 2017;24(1):73–9.
<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, Diabetes Metab Syndr Obes. 2019; 12:209-215

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Januzzi 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania CANVAS, brak informacji na temat terapii 2/3 lekowej. dodatkowo wyniki dla KAN przedstawiono łącznie.	Januzzi Jr, J. L., Xu, J., Li, J., i in., (2020). Effects of canagliflozin on amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: implications for cardiovascular risk reduction. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 76(18), 2076-2085.
<i>Januzzi 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania CANVAS. Brak analizy podgrupy chorych w terapii 3- lub 4-lekowej.	Januzzi Jr, J. L., Butler, J., Sattar, N., Xu, J., Shaw, W., Rosenthal, N., ... & Hansen, M. K. (2021). Insulin-like growth factor binding protein 7 predicts renal and cardiovascular outcomes in the canagliflozin cardiovascular assessment study. <i>Diabetes Care</i> , 44(1), 210-216.
<i>Jardine 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyodrębniono wyników przedstawionych dla wnioskowanej interwencji czyli terapii 3-lekowej	Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, i in., CRENDENCE Study Investigators. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CRENDENCE Randomized Trial. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2020 May;31(5):1128-1139
<i>Jiang 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Jiang Y, Yang P, Fu L, i in., Comparative Cardiovascular Outcomes of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2022 Mar 16;13:802992. doi: 10.3389/fendo.2022.802992. PMID: 35370961; PMCID: PMC8967154.
<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>Johnson 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano dane dla KAN stosowanej w terapii skojarzonej z różnymi lekami przeciw cukrzycowymi. W badaniu nie wyszczególniono osobno danych dla wnioskowanej interwencji.	Johnson J.F., Parsa R. i Bailey R., Real world clinical outcomes and patient characteristics for canagliflozin treated patients in a specialty diabetes clinic. <i>Current medical research and opinion</i> 2017, 33(1), 77-84.
<i>Johnson 2017b</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak dokładnych informacji o terapiach jakie stosowali chorzy	Johnson, J. F., Parsa, R., Bailey, R. A. Real-world Clinical Outcomes Among Patients With Type 2 Diabetes Receiving Canagliflozin at a Specialty Diabetes Clinic: Subgroup

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Analysis by Baseline HbA 1c and Age. Clinical Therapeutics 2017, 39(6), 1123–1131
<i>Johnston 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	KAN w badaniu stosowano w monoterapii	Johnston R, Uthman O, Cummins E, i in., Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2017 Jan;21(2):1-218. doi: 10.3310/hta21020. Erratum in: Health Technol Assess. 2018 Feb;21(2):219-220. PMID: 28105986; PMCID: PMC5292646
<i>Kalluri 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla SGLT-2, w tym KAN	Kalluri SR, Bhutta TH, Hannoodee H, I in., Do SGLT-2 Inhibitors Improve Cardio-Renal Outcomes in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Cureus. 2021 Sep 2;13(9):e17668. doi: 10.7759/cureus.17668.
<i>Kamijo 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania rekrutowano chorych z Japonii	Kamijo Y., Ishii H., Yamamoto T. i in., Potential Impact on Lipoprotein Subfractions in Type 2 Diabetes, Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019; 12:1179551419866811
<i>Kanbay 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN w monoterapii i terapii 2-lekowej	Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, I in., Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2022 Apr;54(4):827-841. doi: 10.1007/s11255-021-02943-2.
<i>Kaneko 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza wtórna wyników z badań <i>CANVAS</i> oraz <i>EMPA-REG OUTCOME</i> .	Kaneko, M., & Narukawa, M. (2019). Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on amputation, bone fracture, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus using an alternative measure to the hazard ratio. Clinical Drug Investigation, 39, 179-186.
<i>Kanters 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono osobno danych dla wnioskowanej interwencji.	Kanters S., Wilkinson L., Vrazic H. i in., Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: a systematic literature review and network meta-analysis, BMJ Open. 2019; 9(7):e023458

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Karagiannis 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano dla KAN w ramach terapii 2-lekowej	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
<i>Katsiki 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Katsiki, N., P Mikhailidis, D., J Theodorakis, M. (2017). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2i): their role in cardiometabolic risk management. Current pharmaceutical design, 23(10), 1522-1532.
<i>Kaur 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.	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>Khan 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano wpływ KAN na ciśnienie i redukcję wagi. Nie wyodrębniono w badaniu wyników przedstawionych dla wnioskowanej interwencji czyli terapii 3-lekowej	Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, i in., Effect of canagliflozin use on body weight and blood pressure at one-year follow-up: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2019 Oct;26(15):1680-1682
<i>Kluger 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN.	Kluger A.Y., Tecson K.M., Barbin C.M. i in., Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG 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 3-lekowej.	Kluger A.Y., Tecson K.M., Lee A.Y. i in., Class effects of SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes, Cardiovasc Diabetol. 2019; 18(1):99
<i>Koshino 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania CANVAS. Brak analizy podgrupy chorych w terapii 3- lub 4-lekowej.	Koshino, A., Schechter, M., Sen, T., Vart, P., Neuen, B. L., Neal, B., ... & Heerspink, H. J. (2022). Interleukin-6 and cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: new insights from CANVAS. Diabetes care, 45(11), 2644-2652.
<i>Kosiborod 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji dane analizowano łącznie dla inhibitorów SGLT-2	Kosiborod M., Lam C.S.P., Kohsaka S. i in., CVD-REAL Investigators and Study Group, Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			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 SGLT-2	Kosiborod M., Birkeland K.I., Cavender M.A. i in., Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT-2-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>Lam-Chung 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe	Lam-Chung CE. Comprehensive review of SGLT-2 inhibitors' efficacy through their diuretic mode of action in diabetic patients. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jul 20;14:1174692
<i>Lautsch 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Lautsch D, Alsumali A, McLeod E, I in., Comparative Efficacy of Dual and Single Initiation of Add-On Oral Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin Alone: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2021 Jan;12(1):389-418. doi: 10.1007/s13300-020-00975-y. Epub 2020 Dec 12.
<i>Lazzaroni 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, i in. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. Pharmacol Res. wrzesień 2021;171:105782.
<i>Lee 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy z cukrzycą i NAFLD/NASH	Lee, K. W., Devaraj, N. K., Ching, S. M., i in., (2021). Effect of SGLT-2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease among patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. Oman medical journal, 36(3), e273.
<i>Lefebvre 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Lefebvre P, Pilon D, Robitaille MN, i in., Real-world glycemic, blood pressure, and weight control in patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin-an electronic health-record-based study. Curr Med Res Opin. 2016 Jun;32(6):1151-9
<i>Leiter 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie CANTATA-SU, w którym uczestniczyli chorzy otrzymujący terapię 2-lekową.	Leiter L.A., Langslet G., Vijapurkar U. i in., Simultaneous Reduction in Both HbA1c and Body Weight with Canagliflozin

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			VersusGlimepiride in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin. Diabetes Ther. 2016 Jun; 7 (2): 269-78
Li 2017	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Li D., Wang T., Shen Su i in., Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials, 2017, 1-29
Li 2018	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.	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
Li 2018a	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej	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
Li 2019	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do programu badawczego CANVAS w której oceniano wpływ KAN i PLC na dnę moczaniową.	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
Li 2020	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
Li 2021	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej	Li, D., Liu, Y., Hidru, T. H., i in., (2021). Protective effects of sodium-glucose transporter 2 inhibitors on atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Frontiers in Endocrinology, 12, 619586.
Li 2022	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Li X, Wu H, Peng H, Jiang H. Comparison the effects of finerenone and SGLT-2i on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 15;13:1078686. doi: 10.3389/fendo.2022.1078686

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Li 2022c</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>CREDENCE</i> do którego włączono chorych na DM2 u których występowała przewlekła choroba nerek.	Li, J. W., Arnott, C., Heerspink, H. J., i in., (2022). Effect of Canagliflozin on Total Cardiovascular Burden in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Post Hoc Analysis From the <i>CREDENCE</i> Trial. <i>Journal of the American Heart Association</i> , 11(16), e025045.
<i>Li 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Li X, Wu H, Peng H, Jiang H. Comparison the effects of finerenone and SGLT-2i on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2022 Dec 15;13:1078686. doi: 10.3389/fendo.2022.1078686. PMID: 36589800; PMCID: PMC9797657.
<i>Li 2023b</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników z kilku badań.	Li, G., Zhang, D., Ni, J., & Wang, S. (2023). Clinical Efficacy of Different Doses of Canagliflozin Combined with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes: Meta-Analysis. <i>Alternative Therapies in Health and Medicine</i> , AT8209-AT8209.
<i>Li 2023c</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej	Li, C. X., Liu, L. Y., Zhang, C. X., i in., (2023). Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Frontiers in Endocrinology</i> , 14.
<i>Lin 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Lin C, Zhu X, Cai X, I in., SGLT-2 inhibitors and lower limb complications: an updated meta-analysis. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2021 Apr 28;20(1):91. doi: 10.1186/s12933-021-01276-9. Erratum in: <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2021 Jun 9;20(1):119
<i>Lin 2022</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z PChN	Lin J, Wang S, Wen T, Zhang X. Renal protective effect and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review. <i>Int Urol Nephrol</i> . 2022 Sep;54(9):2305-2316. doi: 10.1007/s11255-022-03117-4. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35133574.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Lingvay 2019</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu przeprowadzono porównawczą ocenę terapii KAN+MET vs semaglutyd+MET.	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, <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019; 7(11):834-844
<i>Liu 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Liu, Z., Ma, X., Ilyas, I., i in., (2021). Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. <i>Theranostics</i> , 11(9), 4502.
<i>Lo 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla SGLT-2	Lo KB, Gul F, Ram P, i in., The Effects of SGLT-2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cardiorenal Med.</i> 2020;10(1):1-10. doi: 10.1159/000503919. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31743918.
<i>Lomte 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Lomte, S., Saharoy, R. (2023). A review on Sodium-glucose cotransporter-2 SGLT-2 inhibitors: A potential class of drug for treatment of heart failure with reduced ejection. <i>Australasian Medical Journal</i> , 16(1).
<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 SGLT-2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis., <i>Diabetes Ther</i> (2017) 8: 85–99
<i>Lou 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorczych wyników z kilku badań. Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej, oceniano wyłącznie ryzyka złamań.	Lou, Y., Yu, Y., Duan, J., i in., (2020). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Therapeutic Advances in Chronic Disease</i> , 11, 2040622320961599.
<i>Loutradis 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Loutradis C., Papadopoulou E., Theodorakopoulou M. i in., The effect of SGLT-2 inhibitors on blood pressure: a pleiotropic action favoring cardio- and nephroprotection, <i>Future Med Chem.</i> 2019; 11(11):1285-1303

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Lytvyn 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, i in., Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. <i>Circulation</i> . 2017 Oct 24;136(17):1643-1658. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
<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>Madsen 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Madsen, K. S., Kähler, P., Kähler, L. K. A., i in., (2019). Metformin and second-or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (4).
<i>Mahaffey 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa analiza do badania <i>CREDESCENCE</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>Malik 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Malik AH, Yandrapalli S, Goldberg M, i in., Cardiovascular Outcomes With the Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Cardiol Rev</i> . 2020 May/Jun;28(3):116-124.
<i>Mani 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej. Podano wyniki jedynie ogólnie dla KAN	Mani P., Vohra A., Jain S., Chandrabhan, Mathur R., Efficacy And Safety Of Sodium Glucose Co- Transporter 2 Inhibitors In Type 2 Diabetes Mellitus Patients, <i>European Journal of Molecular and Clinical Medicine</i> (2022) 10:1 (3949-3956).
<i>Marchiori 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Marchiori E, Rodionov RN, Peters F, i in., SGLT-2 Inhibitors and Peripheral Vascular Events: A Review of the Literature. <i>Heart Fail Clin</i> . 2022 Oct;18(4):609-623. doi: 10.1016/j.hfc.2022.03.001. Epub 2022 Aug 13. PMID: 36216490.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Martin 2021</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy hospitalizowani z powodu niewydolności serca. W badaniu podano jedynie informację że część chorych stosowała KAN w skojarzeniu z innymi lekami ale nie wyszczególniono jakie to leki	Martín, E., López-Aguilera, J., González-Manzanares, R., i in., Impact of Canagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes after Hospitalization for Acute Heart Failure: A Cohort Study. <i>J. Clin. Med.</i> 2021, 10, 505. https://doi.org/10.3390/jcm10030505
<i>Martínez-Vizcaíno 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Martínez-Vizcaíno V, Díez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, I in., Safety and Efficacy of SGLT-2 Inhibitors: A Multiple-Treatment Meta-Analysis of Clinical Decision Indicators. <i>J Clin Med.</i> 2021 Jun 19;10(12):2713. doi: 10.3390/jcm10122713. PMID: 34205385; PMCID: PMC8233997.
<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>Matsumura 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z populacji azjatyckiej.	Matsumura M, Nakatani Y, Tanka S, i in. Efficacy of Additional Canagliflozin Administration to Type 2 Diabetes Patients Receiving Insulin Therapy: Examination of Diurnal Glycemic Patterns Using Continuous Glucose Monitoring (CGM). <i>Diabetes Ther.</i> sierpień 2017;8(4):821–7.
<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
<i>Matthews 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania CANVAS. Brak analizy podgrupy chorych w terapii 3- lub 4-lekowej.	Matthews, D. R., Wysham, C., Davies, M., i in., (2020). Effects of canagliflozin on initiation of insulin and other antihyperglycaemic agents in the CANVAS Program. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 22(11), 2199-2203.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Mazidi 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	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.	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>McNeill 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano dane dla inhibitorów SGLT-2 w tym KAN, stosowanych w monoterapii	McNeill AM, Davies G, Kruger E, I in., Ertugliflozin Compared to Other Anti-hyperglycemic Agents as Monotherapy and Add-on Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2019 Apr;10(2):473-491. doi: 10.1007/s13300-019-0566-x.
<i>Meckley 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej.	Meckley LM, Miyasato G, Kokkotos F, Bumbaugh J, Bailey RA. An observational study of glycemic control in canagliflozin treated patients. Curr Med Res Opin. 2015 Aug;31(8):1479-86.
<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 interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej.	Menne J., Dumann E., Haller H., Schmidt B.M.W., Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT-2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis, PLoS Med. 2019; 16(12):e1002983
<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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Minze 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Minze M.G., Will K.J., Terrell B.T. i in., Benefits of SGLT-2 Inhibitors Beyond Glycemic Control - A Focus on Metabolic, Cardiovascular and Renal Outcomes, Curr Diabetes Rev. 2018; 14(6):509-517
<i>Mirabelli 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu większość danych przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT-2. KAN i pozostałe inhibitory SGLT-2 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 SGLT-2 Inhibitors in an Italian Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, J Diabetes Res. 2019; 2019:3971060
<i>Mohammadtabar 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Mohammadtabar M.; Fazeli A.; Parsai N. i in., Association between SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter-2) inhibitors and bladder cancer in individuals with type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis, Journal of Nephropathology (2023) 12:2 Article Number: e21444
<i>Mohebi 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek	Mohebi, R., Liu, Y., Hansen, M. K., i In., (2023). Insulin growth factor axis and cardio-renal risk in diabetic kidney disease: an analysis from the CREDENCE trial. Cardiovascular Diabetology, 22(1), 1-8.
<i>Molugulu 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie podano wyniki dla KAN w monoterapii i terapii 2-lekowej	Molugulu N., Shu Yee L., Tze Ye Y., Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2) in treatment of type 2 diabetes mellitus, Diabetes Research and Clinical Practice 2017, 1-27
<i>Monami 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	Monami M., Nreu B., Zannoni S., Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials., Diabetes research and clinical practice 130 (2017) 53 – 60
<i>Monami 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.	Monami M., Dicembrini I., Mannucci E., Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials., Acta Diabetol (2017) 54: 19–36

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Mukherjee 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wskazano jedynie że KAN stosowano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, ale nie wskazano dokładnie jakie to leki i ile chorych stosowano KAN w terapii co najmniej 3-lekowej	Mukherjee P., Roychoudhury S., Majumder A., A real-world retrospective evaluation of glycaemic control and weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin 100 mg and canagliflozin 300 mg in an Indian setting <i>Clinical Diabetology</i> 2020, Vol. 9, No 5
<i>Musso 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Wnioski z metaanalizy przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.	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., <i>Annals of Medicine</i> 2011, 44:4, 375-393
<i>Naito 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Naito R, Kasai T. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: New horizon of the heart failure pharmacotherapy. <i>World J Cardiol.</i> 2021 Sep 26;13(9):464-471. doi: 10.4330/wjc.v13.i9.464. PMID: 34621491; PMCID: PMC8462040.
<i>Nakagaito 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie analizowano oddzielnych wyników dla terapii KAN. Brak informacji czy KAN było stosowane w skojarzeniu z więcej niż 2 innymi lekami.	Nakagaito, M., Imamura, T., Joho, S., i in., (2021). Relationship between HbA1c level and effectiveness of SGLT-2 inhibitors in decompensated heart failure patients with type 2 diabetes mellitus. <i>International Heart Journal</i> , 62(4), 843-849.
<i>Nandula 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu brak informacji jaki odsetek chorych stanowili chorzy otrzymujący terapię 3-lekową (do badania włączano chorych otrzymujących insulinę i/lub metforminę).	Nandula, S. R., Kundu, N., Awal, H. B., I in., (2021). Role of Canagliflozin on function of CD34+ ve endothelial progenitor cells (EPC) in patients with type 2 diabetes. <i>Cardiovascular Diabetology</i> , 20(1), 1-14.
<i>Nardolillo 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano dane dla KAN, stosowanego zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. W badaniu nie wyszczególniono osobno danych dla wnioskowanej interwencji, tj. terapii trójlekowej	Nardolillo A, Kane MP, Busch RS, I in., A Clinical Perspective of Canagliflozin in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes</i> . 2014;7. doi:10.4137/CMED.S18182
<i>Nashawi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Nashawi, M., Ahmed, M. S., Amin, T., i in., (2021). Cardiovascular benefits from SGLT-2 inhibition in type 2 diabetes mellitus patients is not impaired with phosphate flux

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			related to pharmacotherapy. World Journal of Cardiology, 13(12), 676.
<i>Nathan 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano dane dla KAN, w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. W badaniu nie wyszczególniono osobno danych dla wnioskowanej interwencji, tj. terapii trójlekowej	Nathan K., Ahmed-Sarwar N., Werner P., SGLT-2 Inhibitors: A Novel Mechanism in Targeting Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus, The Consultant Pharmacist May 2016 Vol. 31, No. 5, 251-260
<i>Neto 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji.	Lazar Neto F, Mendes TB, Matos PMPG, I in., External validity of type 2 diabetes clinical trials on cardiovascular outcomes for a multimorbid population. Diabetes Obes Metab. 2021 Apr;23(4):971-979
<i>Neuen 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z przewlekłą chorobą nerek.	Neuen, B. L., Ohkuma, T., Neal, B., I in., (2018). Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function: data from the CANVAS Program. Circulation, 138(15), 1537-1550.
<i>Neuen 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W Publikacja do badania CANVAS. Brak analizy podgrupy chorych w terapii 3- lub 4-lekowej.	Neuen, B. L., Ohkuma, T., Neal, B., I in., (2019). Effect of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes across different levels of albuminuria: data from the CANVAS program. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 30(11), 2229.
<i>Neuen 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza <i>post-hoc</i> do badania CANVAS, wyniki przedstawiono łącznie.	Neuen, B. L., Ohkuma, T., Neal, B., Matthews, D. R., de Zeeuw, D., Mahaffey, K. W., ... & Wheeler, D. C. (2021). Relative and absolute risk reductions in cardiovascular and kidney outcomes with canagliflozin across KDIGO risk categories: findings from the CANVAS program. American Journal of Kidney Diseases, 77(1), 23-34.
<i>Nicolle 2012</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza <i>post-hoc</i> do wykluczonego badania <i>Rosenstock 2012</i> . Przedstawiono wyniki dla terapii dwulekowej.	Nicolle L.E., Capuano G., Ways K. i in., Effect of Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) 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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Nigro 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd dotyczył oceny KAN <i>in vitro</i> lub <i>in vivo</i> bez ograniczeń dotyczących populacji lub stosowanych wskazań.	Nigro S., Riche D., Pheng M., Canagliflozin, a Novel SGLT-2 Inhibitor for Treatment of Type 2 Diabetes, <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 47(10) 1301–1311
<i>Nyirjesy 2012</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza <i>post-hoc</i> do wykluczonego badania <i>Rosenstock 2012</i> . Przedstawiono wyniki dla terapii dwulekowej.	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., <i>Curr Med Res Opin.</i> 2012 Jul; 28 (7): 1173-8
<i>Odutayo 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Odutayo, A., da Costa, B. R., Pereira, i in., (2021). Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, All-Cause Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Adults with Type 2 Diabetes: A Bayesian Meta-Analysis and Meta-Regression. <i>Journal of the American Heart Association</i> , 10(18), e019918.
<i>Ofstad 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Ofstad A.P., Atar D., Gullestad L. i in., The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus-a review of pathophysiology and interventions, <i>Heart Fail Rev.</i> 2018; 23(3):303-323
<i>Ohkuma 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie podano jakie dokładnie leki stosowali chorzy, podano jedynie % chorych stosujących terapię 2-, 3-, 4-lekową	Ohkuma, T., Van Gaal, L., Shaw, W., I in., (2020). Clinical outcomes with canagliflozin according to baseline body mass index: results from post hoc analyses of the CANVAS Program. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 22(4), 530-539.
<i>Oikonomou 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania CANVAS. Brak analizy podgrupy chorych w terapii 3- lub 4-lekowej.	Oikonomou, E. K., Suchard, M. A., McGuire, D. K., I in., (2022). Phenomapping-derived tool to individualize the effect of canagliflozin on cardiovascular risk in type 2 diabetes. <i>Diabetes care</i> , 45(4), 965-974.
<i>Okahata 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie przedstawiono wyników dla wnioskowanej interwencji.	Okahata S, Sakamoto K, Mitsumatsu T, I in., Mechanistic insights from sequential combination therapy with a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: Results from the CANARIS Trial using canagliflozin and teneligliptin. <i>Diabetes Obes Metab.</i> luty 2019;21(2):388–92.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Omyali 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Onyali, C. B., Anim-Koranteng, C., Shah, H. E., Bhawnani, N., Ethirajulu, A., Alkasabera, A., & Mostafa, J. A. (2021). Role of selective sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in managing cardio-renal complications in type 2 diabetes mellitus: beyond glycemetic control. <i>Cureus</i> , 13(8).
<i>Oshima 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano specyficzne punkty końcowe, dotyczące funkcjonowania nerek	Oshima, M., Neal, B., Toyama, T., i in., (2020). Different eGFR decline thresholds and renal effects of canagliflozin: data from the CANVAS program. <i>Journal of the American Society of Nephrology: JASN</i> , 31(10), 2446.
<i>Oshima 2020b</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek.	Oshima, M., Neuen, B. L., Li, J., I in., (2020). Early change in albuminuria with canagliflozin predicts kidney and cardiovascular outcomes: a post hoc analysis from the CREDENCE trial. <i>Journal of the American Society of Nephrology: JASN</i> , 31(12), 2925.
<i>Oshima 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek.	Oshima, M., Jardine, M. J., Agarwal, R., I in., (2021). Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. <i>Kidney international</i> , 99(4), 999-1009.
<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, <i>Diabetes Ther.</i> 2019; 10(6):2045-2059
<i>Pasternak 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT-2.	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, <i>BMJ</i> . 2019; 366:l4772
<i>Pasternak 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT-2.	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, <i>BMJ</i> . 2020; 369:m1186

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Patel 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie <i>CANTATA-SU</i> , w którym uczestniczyli chorzy otrzymujący terapię 2-lekową.	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
<i>Patel 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Patel D.K., Strong J., The Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit, <i>Diabetes Ther.</i> 2019; 10(5):1771-1792
<i>Patorno 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji. Chorzy mogli stosować w badaniu KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi (jest tylko ogólna informacja jaki odsetek chorych stosował dany lek, brak wyników dla konkretnych terapii	Patorno E., Goldfine A.B., Schneeweiss S. i in., Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population-based cohort study, <i>BMJ.</i> 2018; 360:k119
<i>Paul 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono terapii 2-, 3-lekowych, dodatkowo w ramach analizy oceniano punkty końcowe dotyczące amputacji.	Paul, S. K., Bhatt, D. L., Montvida, O. (2021). The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: real-world study. <i>European Heart Journal</i> , 42(18), 1728-1738.
<i>Pelletier 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji.	Pelletier R, Ng K, Alkabbani W, I in., association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cancer: An overview of quantitative systematic reviews. <i>Endocrinol Diabetes Metab.</i> 2020 May 20;3(3):e00145. doi: 10.1002/edm2.145. PMID: 32704566; PMCID: PMC7375059.
<i>Pelletier 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji.	Pelletier R, Ng K, Alkabbani W, I in., Adverse events associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: an overview of quantitative systematic reviews. <i>Therapeutic Advances in Drug Safety.</i> 2021;12. doi:10.1177/2042098621989134
<i>Perez-Belmonte 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji. Wyniki podane łącznie dla KAN.	Pérez-Belmonte, L. M., Ricci, M., Sanz-Cánovas, J., i in., (2021). De-Intensification of Antidiabetic Treatment Using Canagliflozin in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes: Cana-Switch-HF Study. <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 10(9), 2013.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Perkovic 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Perkovic V, Jardine M, Vijapurkar U, Meininger G. Renal effects of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2015 Dec;31(12):2219-31. doi: 10.1185/03007995.2015.1092128.
<i>Perkovic 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa analiza do badania CANVAS w której oceniano wpływ badanych leków na parametry oceny nerek.	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, <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2018; 6(9):691-704
<i>Perkovic 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania CREDENCE do którego włączono chorych na DM2 u których występowała przewlekła choroba nerek.	Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. <i>N Engl J Med</i> 2019;380:2295-306.
<i>Perlman 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza przypadków AE raportowanych w bazie FDA	Perlman, A., Heyman, S. N., Matok, I., i in., (2017). Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: analysis of the FDA adverse event report system database. <i>Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases</i> , 27(12), 1108-1113.
<i>Peters 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano specyficzne punkty końcowe związane z niewydolnością nerek	Peters, K. E., Xu, J., Bringans, S. D., I in., (2020). PromarkerD predicts renal function decline in type 2 diabetes in the canagliflozin cardiovascular assessment study (CANVAS). <i>Journal of clinical medicine</i> , 9(10), 3212.
<i>Petunina 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku rosyjskim	Petunina, N. A., Terekhova, A. L., Goncharova, E. V. (2016). Comparative analysis of quality of life in patients treated with canagliflozine or DPP-IV inhibitor. <i>Diabetes mellitus</i> , 19(6), 511-517.
<i>Pinto 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, I in., Dose-ranging effects of SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Arch Endocrinol Metab.</i> 2022 Mar 8;66(1):68-76. doi: 10.20945/2359-3997000000440.
<i>Plosker 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Plosker G., Canagliflozin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, <i>Drugs</i> (2014) 74: 807–824

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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. <i>Diabetologia</i> . 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 HbA1c on efficacy., <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2016 Apr; 18 (4): 348-54
<i>Pujante 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono wyniki łącznie dla SGLT-2, a KAN stosowana była tylko u 8,6%.	Pujante, P., Ares, J., Maciá, C., I in., (2019). Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as an adjunct treatment for patients with diabetes type 2. <i>Medicina Clínica (English Edition)</i> , 152(11), 438-441.
<i>Qiu 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Porównanie terapii dwulekowej KAN+MET względem terapii MET+PLC.	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., <i>J Clin Transl Endocrinol</i> . 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., <i>Diabetes Ther</i> (2016) 7:659–678
<i>Qiu 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT-2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT-2 inhibitors. <i>Diab Vasc Dis Res</i> . 2021 Mar-Apr;18(2):14791641211011016. doi: 10.1177/14791641211011016.
<i>Qiu 2021b</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Comparison of the risk of SGLT-2is and NonSGLT-2is in leading to amputation: A network meta-analysis. <i>J Diabetes Complications</i> . 2021 Feb;35(2):107803.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Rahelić 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Rahelić, D., Javor, E., Lucijanić, T., Skelin, M. (2016). Effects of antidiabetic drugs on the incidence of macrovascular complications and mortality in type 2 diabetes mellitus: a new perspective on sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors. <i>Annals of Medicine</i> , 49(1), 51–62. doi:10.1080/07853890.2016.1226514
<i>Ramirez 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja chorych z nadciśnieniem. W badaniu chorzy otrzymywali terapię trójlekową z uwzględnieniem leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi.	Ramirez, A. J., Sanchez, M. J., Sanchez, R. A. (2019). Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. <i>Journal of Hypertension</i> , 37(3), 636-642.
<i>Real 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji analizowano leki SGLT-2 łącznie.	Real, J., Vlachó, B., Ortega, E., I in., (2021). Cardiovascular and mortality benefits of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia. <i>Cardiovascular diabetology</i> , 20(1), 1-11.
<i>Reed 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (brak strategii wyszukiwania oraz krytycznej oceny wiarygodności badań).	Reed JW. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2016 Oct 27;12:393-405.
<i>Rehman 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono wyniki łącznie dla KAN.	Rehman, S. U., Rahman, F. (2020). Evidence-based clinical review on cardiovascular benefits of SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter type 2) inhibitors in type 2 diabetes mellitus. <i>Cureus</i> , 12(8).
<i>Rosenstock 2012</i>	Niewłaściwy interwencja	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+SITA/PLC.	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. <i>Diabetes Care.</i> 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.	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., <i>Diabetes Care.</i> 2016 Mar; 39 (3): 353-62

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Ruanpeng 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN w monoterapii i terapii 2-lekowej	Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2017 Sep;33(6). doi: 10.1002/dmrr.2903.
<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, SGLT-2 inhibitors and non-SGLT-2 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), <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018; 20(11):2585-2597
<i>Saad 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie podano wyniki dla KAN w monoterapii i terapii 2-lekowej	Saad M, Mahmoud AN, Elgendy IY, I in., Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. <i>Int J Cardiol.</i> 2017 Feb 1;228:352-358.
<i>Saisho 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Saisho, Y. SGLT-2 inhibitors: the star in the treatment of type 2 diabetes? <i>Diseases.</i> 2020; 8: 14.
<i>Santos 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Santos L., de Lima F., de Sousa-Rodrigues F. i in., Use of SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus., <i>Rev Assoc Med Bras</i> 2017; 63 (7): 636-641
<i>Sanyal 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych zarówno uprzednio leczonych oraz nieleczonych. Brak wyników dla analizowanej populacji.	Sanyal, D., Majumder, A., Ghosh, S., Pandit, K. (2021). Real world study of short term efficacy, safety, and tolerability of canagliflozin 100 mg initiation in type 2 diabetes mellitus patients during hot humid Indian summer. <i>Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews</i> , 15(1), 385-389.
<i>Saroka 2015</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.	Saroka R.M., Kane M.P., Busch R.S. i in., SGLT-2 inhibitor therapy added to GLP-1 agonist therapy in the management of T2DM. <i>Endocr Pract.</i> 2015, 21(12):1315-22.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Saraju 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z przewlekłą chorobą nerek.	Saraju, A., Li, J., Cannon, C. P., i in., (2021). Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to history of heart failure: results from the CREDENCE trial. <i>American heart journal</i> , 233, 141-148.
<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, <i>Int J Clin Pract</i> , 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 SGLT-2 Inhibitors, <i>Circ Res</i> . 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 SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2018; 143:88-100
<i>Scheen 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla wnioskowanej interwencji dodatkowo dokonano porównania populacji azjatyckiej vs populacja nie-azjatyckiej.	Scheen AJ. SGLT-2 Inhibitors as Add-On Therapy to Metformin for People with Type 2 Diabetes: A Review of Placebo-Controlled Trials in Asian versus Non-Asian Patients. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> . 2020 Aug 5;13:2765-2779
<i>See 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie podano wyniki dla KAN w monoterapii i terapii 2-lekowej	See RM, Teo YN, Teo YH, I in., Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 on Amputation Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. <i>Pharmacology</i> . 2022;107(3-4):123-130.
<i>Seferović 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Seferović, P. M., Petrie, M. C., Filippatos, G. S., I in., (2018). Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. <i>European journal of heart failure</i> , 20(5), 853-872.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Seidu 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 u chorych z/bez schorzeń nerek.	Seidu S., Kunutsore S., Cos X. i in., SGLT-2 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>Sen 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano specyficzne punkty końcowe: biomarkery niewydolności nerek.	Sen, T., Li, J., Neuen, B. L., Neal, B., I in., (2021). Effects of the SGLT-2 inhibitor canagliflozin on plasma biomarkers TNFR-1, TNFR-2 and KIM-1 in the CANVAS trial. Diabetologia, 64(10), 2147-2158.
<i>Sen 2021b</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie wskazano czy chorzy stosowali KAN i PLC w terapii skojarzonej	Sen, T., Li, J., Neuen, B. L., I in., (2021). Association Between Circulating GDF-15 and Cardio-Renal Outcomes and Effect of Canagliflozin: Results From the CANVAS Trial. Journal of the American Heart Association, 10(23), e021661.
<i>Sen 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN w terapii 3-lekowej, podano jedynie ogólne dane dla KAN <i>post hoc</i> CANVAS (wpływ na zapalenie i uszkodzenie kanalików)	Sen, T., Koshino, A., Neal, B., I in., (2022). Mechanisms of action of the sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor canagliflozin on tubular inflammation and damage: A post hoc mediation analysis of the CANVAS trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 24(10), 1950-1956.
<i>Sen 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Sen, T., Ju, W., Nair, V., I in., (2023). Sodium glucose co-transporter 2 inhibition increases epidermal growth factor expression and improves outcomes in patients with type 2 diabetes. Kidney International.
<i>Sha 2014</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+PLC.	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
<i>Shah 2019</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chory po przeszczepieniu nerek	Shah M, Virani Z, Rajput P, Shah B. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Kidney Transplant Patients. Indian J Nephrol. 2019 Jul-Aug;29(4):278-281. doi: 10.4103/ijn.IJN_2_18. PMID: 31423063; PMCID: PMC6668319.
<i>Sharma 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Sharma R., Wilkinson L., Vrazic H. Iin., Comparative efficacy of once-weekly semaglutide and SGLT-2 inhibitors in type 2

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			diabetic patients inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic literature review and network meta-analysis., Curr Med Res Opin. 2018 Sep;34(9):1595-1603
<i>Sharma 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla wnioskowanej interwencji.	Sharma, A., Wu, J., Ezekowitz, J. A., i in., (2020). Eligibility of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors among patients with diabetes mellitus admitted for heart failure. ESC heart failure, 7(1), 275-279.
<i>Shi 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Shi FH, Li H, Yue J, i in., Clinical Adverse Events of High-Dose vs Low-Dose Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of 51 Randomized Clinical Trials. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Nov 1;105(11):3600-3611
<i>Shi 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej	Shi, F. H., Li, H., Shen, L., i in., (2021). High-dose sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors are superior in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism, 23(9), 2125-2136.
<i>Shields 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu uczestniczyli chorzy otrzymujący terapię bazową MET (48%) lub MET+SU (52%). Brak wyników dla podgrupy chorych otrzymujących terapię 3-lekową.	Shields, B. M., Angwin, C. D., Shepherd, M. H., I in., (2023). Patient preference for second-and third-line therapies in type 2 diabetes: a prespecified secondary endpoint of the TriMaster study. Nature medicine, 29(2), 384-391.
<i>Shields 2023b</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dla podgrupy chorych otrzymujących terapię 3-lekową.	Shields, B. M., Dennis, J. M., Angwin, C. D., I in., (2023). Patient stratification for determining optimal second-line and third-line therapy for type 2 diabetes: the TriMaster study. Nature medicine, 29(2), 376-383.
<i>Shyangdan 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano dla KAN w monoterapii i terapii 2-lekowej	Shyangdan D., Uthman O., Waugh N., SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis., BMJ Open 2016; 6: 1-21

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Silverii 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dla podgrupy chorych otrzymujących terapię 3-lekową. W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla różnych SGLT-2.	Silverii G.A., Monami M., Mannucci E., i in., SGLT-2 inhibitors and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials, 2021
<i>Singhal 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji. 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 przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN.	Sinha B., Ghosal S., Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2i) Reduce Hospitalization for Heart Failure Only and Have No Effect on Atherosclerotic Cardiovascular Events: A Meta-Analysis, Diabetes Ther. 2019; 10(3):891-899
<i>Škrtic 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Škrtic, M., Cherney, D. Z. (2015). Sodium–glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. Current opinion in nephrology and hypertension, 24(1), 96-103.
<i>Stein 2014</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie terapii skojarzonej KAN+MET względem terapii MET+PLC.	Stein P., Berg J.K., Morrow L. i in., Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial., Metabolism. 2014 Oct; 63 (10): 1296-303
<i>Storgaard 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	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, PLoS ONE 11 (11): 1-23
<i>Stottlemeyer 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.	Stottlemeyer BA, McDermott MC, Minogue MR, Gray MP, Boyce RD, Kane-Gill SL. Assessing adverse drug reaction reports for antidiabetic medications approved by the food and drug administration between 2012 and 2017: a pharmacovigilance study. Ther Adv Drug Saf. 2023 Jun 12;14:20420986231181334.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>SUSTAIN 8 (Lingvay 2019)</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównano KAN vs SEM stosowane w terapii skojarzonej tylko z MET (terapię 2-lekową)	Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Viljoen A, McCrimmon RJ. 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. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Nov;7(11):834-844.
<i>Suzuki 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN, podano jedynie informacje że chorzy mogli stosować dodatkowo inne leki p/cukrzycowe	Suzuki, Y., Kaneko, H., Okada, A., i in., (2022). Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT-2 inhibitors in diabetes mellitus. <i>Cardiovascular Diabetology</i> , 21(1), 1-9.
<i>Täger 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji	Täger T., Atar D., Agewall S. i in., Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials, <i>Heart Fail Rev.</i> 2020
<i>Täger 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Täger T, Frankenstein L, Atar D, Agewall S, Frey N, Grundtvig M, Clark AL, Cleland JGF, Fröhlich H. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2022 Apr;111(4):428-439.
<i>Takahara 2020</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z ośrodków w Japonii	"Takahara M, Shiraiwa T, Matsuoka TA, Yamamoto K, Maeno Y, Shiraiwa Y, Yoshida Y, Katakami N, Iijima H, Katsumata H, Arakawa K, Hashimoto T, Shimomura I. Investigation of the Effect of Canagliflozin on the Disposition Index, a Marker of Pancreatic Beta Cell Function, in Patients with Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2020;13:4457-4468
<i>Takenaka 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z przewlekłą chorobą nerek. Brak informacji o wcześniejszym niepowodzeniu co najmniej 2 leków hipoglikozujących.	Takenaka T, Kishimoto M, Ohta M, Tomonaga O, Suzuki H. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors reduce evening home blood pressure in type 2 diabetes with nephropathy. <i>Diab Vasc Dis Res.</i> maj 2017;14(3):258–61.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Tamez-Perez 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej	Tamez-Perez HE, Delgado-Esteban E, Soni-Duque D, i in., SGLT-2 inhibitors as add on therapy in type 2 diabetes: a real world study. J Diabetes Metab Disord. 2017 Jun 30;16:27.
<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>), ESC Heart Fail. 2020
<i>Tanaka 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>CANDLE</i> prowadzonego w ośrodkach w Japonii.	Tanaka, A., Toyoda, S., Imai, T., Shiina, K., Tomiyama, H., Matsuzawa, Y., ... & Node, K. (2021). Effect of canagliflozin on N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure according to baseline use of glucose-lowering agents. Cardiovascular Diabetology, 20(1), 1-12.
<i>Tang 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.	Tang H., Fang Z., Wang T. i in., Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus., J Cardiol 2016; 118: 1774-1780
<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 (SGLT-2) Inhibitors on Fracture Risk among Type 2 Diabetes Patients: A Network and Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials., 2016, 1-25
<i>Tang 2016b</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej	Tang H, Zhang X, Zhang J, Li Y, Del Gobbo LC, Zhai S, Song Y. Elevated serum magnesium associated with SGLT-2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetologia. 2016 Dec;59(12):2546-2551
<i>Tang 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla SGLT-2	Tang H., Dai Q., Weilong Shi., SGLT-2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, Diabetologia 2017

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Tang 2017a</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla SGLT-2	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>Tang 2017b</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano dla KAN w ramach terapii 2-lekowej	Tang H, Cui W, Li D, Wang T, Zhang J, Zhai S, Song Y. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2017 Jan;19(1):142-147
<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>Teo 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Teo YN, Ting AZH, Teo YH, Chong EY, Tan JTA, Syn NL, Chia AZQ, Ong HT, Cheong AJY, Li TY, Poh KK, Yeo TC, Chan MY, Wong RCC, Chai P, Sia CH. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors and Combined SGLT1/2 Inhibitors on Cardiovascular, Metabolic, Renal, and Safety Outcomes in Patients with Diabetes: A Network Meta-Analysis of 111 Randomized Controlled Trials. Am J Cardiovasc Drugs. 2022 May;22(3):299-323.
<i>Thayer 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Nie wyodrębniono w badaniu wyników przedstawionych dla wnioskowanej interwencji czyli terapii 3-lekowej	Thayer S, Chow W, Korrer S, Aguilar R. Real-world evaluation of glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Curr Med Res Opin. 2016 Jun;32(6):1087-96

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Thayer 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Nie wyodrębniono w badaniu wyników przedstawionych dla wnioskowanej interwencji czyli terapii 3-lekowej	"Thayer S, Aguilar R, Korrer S, Chow W HbA(1c) Outcomes in Patients Treated With Canagliflozin Versus Sitagliptin in US Health Plans, Clin Ther. 2017 Oct;39(10):2061-2072"
<i>Thethi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Thethi, T. K., Bilal, A., & Pratley, R. E. (2021). Cardiovascular outcome trials with glucose-lowering drugs. Current Cardiology Reports, 23(7), 75.
<i>Thiagaraj 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Thiagaraj S, Shukla TS, Gutlapalli SD, Farhat H, Irfan H, Muthiah K, Pallipamu N, Taheri S, Khan S. The Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Improving Morbidity and Mortality of Heart Failure: A Systematic Review. Cureus. 2023 Feb 13;15(2):e34942.
<i>Tian 2021a</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Tian L, Cai Y, Zheng H, Ai S, Zhou M, Luo Q, Tang J, Liu W, Wang Y. Canagliflozin for Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in type2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2021 Jul 19;12:691878.
<i>Tian 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Tian L, Ai S, Zheng H, Yang H, Zhou M, Tang J, Liu W, Zhao W, Wang Y. Cardiovascular and renal outcomes with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A system review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 2022 Nov 24;13:986186
<i>Torimoto 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w Japonii (zgodnie z kryteriami wykluczenia, do analizy nie włączano badań przeprowadzonych na chorych rasy azjatyckiej).	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: A randomized controlled trial, Diabetes Obes Metab. 2019; 21(9):2174-2179
<i>Townsend 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki odsetek chorych stanowili chorzy otrzymujący terapię 3- lub 4-lekową (chorzy przyjmowali od 1 do 3 leków przeciwcukrzycowych).	Townsend, R. R., Machin, I., Ren, J., Trujillo, A., Kawaguchi, M., Vijapurkar, U., ... & Pfeifer, M. (2016). Reductions in mean 24-hour ambulatory blood pressure after 6-week treatment with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. The Journal of Clinical Hypertension, 18(1), 43-52.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Traina 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano dla KAN w ramach terapii 2-lekowej	Traina, S.B., Slee, A., Van Sanden, S. et al. 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. <i>Diabetes Ther</i> 9, 125–140 (2018).
<i>Tsai 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla SGLT-2	Tsai, PC., Chuang, WJ., Ko, A.MS. et al. Neutral effects of SGLT-2 inhibitors in acute coronary syndromes, peripheral arterial occlusive disease, or ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 22, 57 (2023).
<i>Tsapas 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniach włączonych do przeglądu chorzy mogli stosowali KAN w skojarzeniu z MET lub z MET i innymi lekami p/cukrzycowymi ale nie wyodrębniono danych dla terapii 3-lekowej	Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> . 2020 Aug 18;173(4):278-286.
<i>Tsapas 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniach włączonych do przeglądu chorzy mogli stosowali KAN w monoterapii lub w skojarzeniu z MET lub z MET i innymi lekami p/cukrzycowymi ale nie wyodrębniono danych dla terapii 3-lekowej	Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, Manolopoulos A, Liakos A, Malandris K, Matthews DR, Bekiari E. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2021 Sep;23(9):2116-2124.
<i>Tsoukas 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W badania analizowano dane zbiorcze (pooled analysis) z badania CANVAS i CREDENCE.	Tsoukas MA, Woo V, Tobe SW, Slee A, Rapattoni W, Ang FG, i in. Cardiovascular and kidney outcomes with canagliflozin according to type 2 diabetes treatment targets at baseline: Data from the CANVAS programme and CREDENCE. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . lipiec 2023;25(7):2038–42.
<i>Tye 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla wnioskowanej interwencji	Tye SC, Jongs N, Coca SG, Sundström J, Arnott C, Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Vart P, Heerspink HJL. Initiation of the SGLT-2 inhibitor canagliflozin to prevent kidney and heart failure outcomes guided by HbA1c, albuminuria, and

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			predicted risk of kidney failure. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2022 Sep 23;21(1):194
<i>Udell 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki w badaniu analizowano łącznie dla inhibitorów SGLT-2.	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), <i>Circulation.</i> 2018; 137(14):1450-1459
<i>Ueda 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT-2.	Ueda P., Svanström H., Melbye M. i in., Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register-based cohort study, <i>BMJ.</i> 2018; 14;363:k4365
<i>Urbanovych 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	"Urbanovych A.; Kryvko O., The effect of anti-diabetic drugs on the musculoskeletal system in women, <i>Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases</i> (2021) 28:2 (223-226). "
<i>Usman 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	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, <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2018; 25(5):495-502
<i>Valencia 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Valencia W.M., Botros D., Vera-Nunez M., Dang S., <i>Diabetes Treatment in the Elderly: Incorporating Geriatrics, Technology, and Functional Medicine, Curr Diab Rep.</i> 2018; 18(10):95
<i>Vallon 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Vallon, V., & Thomson, S. C. (2017). Cardiovascular and renal benefits of SGLT-2 inhibition: insights from CANVAS. <i>Nature Reviews Nephrology</i> , 13(9), 517-518.
<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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Wang 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania CANVAS. Analiza wyników względem poziomu magnezu w surowicy. Brak analizy podgrupy chorych w terapii 3- lub 4-lekowej.	Wang, K. M., Li, J., Bhalla, V., Jardine, M. J., Neal, B., de Zeeuw, D., ... & Chang, T. I. (2021). Canagliflozin, serum magnesium and cardiovascular outcomes—Analysis from the CANVAS Program. <i>Endocrinology, diabetes & metabolism</i> , 4(3), e00247.
<i>Wang 2021a</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Wang M, Zhang X, Ni T, Wang Y, Wang X, Wu Y, Zhu Z, Li Q. Comparison of New Oral Hypoglycemic Agents on Risk of Urinary Tract and Genital Infections in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. <i>Adv Ther.</i> 2021 Jun;38(6):2840-2853. doi: 10.1007/s12325-021-01759-x
<i>Wang 2021b</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla monoterapii i terapii skojarzonej KAN.	Wang, X., Fu, R., Liu, H., Ma, Y., Qiu, X., & Dong, Z. (2021). The effects of sodium glucose co-transporter (SGLT) 2 inhibitors on hematocrit levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Ann Palliat Med</i> , 10(6), 6467-81.
<i>Wang 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Wang, D. D., Mao, Y. Z., Yang, Y., Wang, T. Y., Zhu, P., He, S. M., & Chen, X. (2022). Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on weight in type 2 diabetes mellitus and therapeutic regimen recommendation. <i>Journal of Diabetes Research</i> , 2022.
<i>Watts 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania CANVAS. Brak analizy podgrupy chorych w terapii 3- lub 4-lekowej.	Watts, N. B., Bilezikian, J. P., Usiskin, K., Edwards, R., Desai, M., Law, G., & Meininger, G. (2016). Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>The Journal of Clinical Endocrinology</i> , 101(1), 157-166.
<i>Weeda 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano zastosowanie diuretyków pętlowych u chorych leczonych SGLT-2 ogólnie	Weeda, E. R., Cassarly, C., Brinton, D. L., Shirley, D. W., & Simpson, K. N. (2019). Loop diuretic use among patients with heart failure and type 2 diabetes treated with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors. <i>Journal of Diabetes and its Complications</i> , 33(8), 567-571.
<i>Wei 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Wei XB, Wei W, Ding LL, Liu SY. Comparison of the effects of 10 GLP-1 RA and SGLT-2 inhibitor interventions on cardiovascular, mortality, and kidney outcomes in type 2

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			diabetes: A network meta-analysis of large randomized trials. Prim Care Diabetes. 2021 Apr;15(2):208-211.
<i>Weir 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy z cukrzycą i CKD.	Weir MR, McCullough PA, Buse JB, Anderson J. Renal and Cardiovascular Effects of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Perspectives on the Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial Results. Am J Nephrol. 2020;51(4):276-288.
<i>Weir 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano specyficzne punkty końcowe dotyczące oceny czynność nerek.	Weir, M. R., Slee, A., Sun, T., Balis, D., Oh, R., de Zeeuw, D., & Perkovic, V. (2021). Effects of canagliflozin on serum potassium in the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS) Program. Clinical Kidney Journal, 14(5), 1396-1402.
<i>Werkman 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie wyszczególniono wyników dla wnioskowanej interwencji	Werkman, N. C., Nielen, J. T., van den Bergh, J. P., Ejskjaer, N., Røikjer, J., Schaper, N. C., ... & Driessen, J. H. (2021). Use of sodium-glucose co-transporter-2-inhibitors (SGLT-2-Is) and risk of lower limb amputation. Current drug safety, 16(1), 62-72.
<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, Diabetes Res Clin Pract. 2019; 148:222-233
<i>Willis 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej	Willis, M., Asseburg, C., Slee, A., Nilsson, A., & Neslusan, C. (2021). Macrovascular risk equations based on the CANVAS program. Pharmacoeconomics, 39, 447-461.
<i>Wolverton 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Wolverton D, Blair MM. Fracture risk associated with common medications used in treating type 2 diabetes mellitus. Am J Health Syst Pharm. 2017 Aug 1;74(15):1143-1151.
<i>Woo 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, 1r, dla badanej interwencji podano tylko 1 wynik (figura 2D), ale na wykresie nie przedstawiono	Woo V., Bell A., Clement M. i in., CANadian Canagliflozin RRegistry: Effectiveness and safety of canagliflozin in the

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		danych dla osi y i poprawnych danych dla poszczególnych terapii (dwa słupki opisano jako dane dla terapii KAN+Met+)	treatment of type 2 diabetes mellitus in Canadian clinical practice, Diabetes Obes Metab. 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, Can J Diabetes. 2019; 43(7):464-471
<i>Wysham 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji. Chorzy mogli stosować w badaniu KAN w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi (jest tylko ogólna informacja jaki odsetek chorych stosował dany lek, brak wyników dla konkretnych terapii	Wysham CH, Lefebvre P, Pilon D, Ingham M, Lafeuille MH, Emond B, Kamstra R, Chow W, Pfeifer M, Duh MS. Quality measure and weight loss assessment in patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. BMC Endocr Disord. 2017 Jun 8;17(1):32
<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	Wyniki łącznie dla KAN, nie podano dokładnie ile terapii stosowali chorzy.	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>Xin 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki łącznie dla KAN, nie podano dokładnie ile terapii stosowali chorzy	Xin Y, Guo Y, Li Y, Ma Y, Li L, Jiang H. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. Saudi J Biol Sci. 2019 Feb;26(2):421-426

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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., <i>Medicine</i> (2016) 95: 48 (e5473)
<i>Yagi 2017</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z populacji azjatyckiej.	Yagi S, Hirata Y, Ise T, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, i in. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetol Metab Syndr</i> . 2017;9:78.
<i>Yale 2013</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z cukrzycą i CKD.	Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, Figueroa K, Wajs E, Usiskin K, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2013 May;15(5):463-73.
<i>Yale 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania CANVAS, w której analizowano podgrupę chorych przyjmujących KAN vs PLC w połączeniu z SU. Brak wyników w podgrupach chorych w terapii 3- lub 4-lekowej	Yale, J. F., Xie, J., Sherman, S. E., & Garceau, C. (2017). Canagliflozin in conjunction with sulfonylurea maintains glycemic control and weight loss over 52 weeks: a randomized, controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Clinical therapeutics</i> , 39(11), 2230-2242.
<i>Yanai 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów SGLT-2	Yanai H, Hakoshima M, Adachi H, Kawaguchi A, Waragai Y, Harigae T, i in. Effects of Six Kinds of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters, and Summarized Effect and Its Correlations With Baseline Data. <i>J Clin Med Res</i> . lipiec 2017;9(7):605–12.
<i>Yang 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.	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., <i>Eur J Clin Pharmacol</i> (2015) 71: 1325–1332
<i>Yang 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Yang S, Liu Y, Zhang S, Wu F, Liu D, Wu Q, Zheng H, Fan P, Su N. Risk of diabetic ketoacidosis of SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Front Pharmacol</i> . 2023 Jun 13;14:1145587.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Yi 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania CREDENCE do którego włączono chorych na DM2 u których występowała przewlekła choroba nerek.	Yi, T. W., Smyth, B., Di Tanna, G. L., Arnott, C., Cardoza, K., Kang, A., ... & Lisboa, H. R. K. (2023). Kidney and Cardiovascular Effects of Canagliflozin According to Age and Sex: A Post Hoc Analysis of the CREDENCE Randomized Clinical Trial. American Journal of Kidney Diseases.
<i>Yu 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania CANVAS. Brak analizy podgrupy chorych w terapii 3- lub 4-lekowej.	Yu, J., Arnott, C., Neuen, B. L., Heerspink, H. L., Mahaffey, K. W., Cannon, C. P., ... & Huffman, M. D. (2021). Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline diuretic use: a post hoc analysis from the CANVAS Program. ESC heart failure, 8(2), 1482-1493.
<i>Yuan 2020</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., 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, Curr Med Res Opin. 2020; 36(7):1117-1124
<i>Zaazouee 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Zaazouee MS, Hamdallah A, Helmy SK, Hasabo EA, Sayed AK, Gbreeel MI, Elmegeed AA, Aladwan H, Elshahbary AA, Abdel-Aziz W, Elshahawy IM, Rabie S, Elkady S, Ali AS, Ragab KM, Nourelden AZ. Semaglutide for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review and network meta-analysis of safety and efficacy outcomes. Diabetes Metab Syndr. 2022 Jun;16(6):102511.
<i>Zaccardi 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	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., Diabetes, Obesity and Metabolism 2016, 1-12
<i>Zhang 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla terapii skojarzonych z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2.	Zhang Q., Dou J., Lu J., Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses., Diabetes Diabetes Research and Clinical Practice 2014, 313-321

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Zhang 2021	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, Chen SC, Xie BC. Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2021 Oct 14;12:735824.
Zhao 2018	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Zhao Y., Xu L., Tian D., Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials., <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018; 20: 458–462
Zhao 2021	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej.	Zhao, L. M., Huang, J. N., Qiu, M., Ding, L. L., Zhan, Z. L., & Ning, J. (2021). Gliflozins for the prevention of stroke in diabetes and cardiorenal diseases: a meta-analysis of cardiovascular outcome trials. <i>Medicine</i> , 100(39).
Zheng 2022	Niewłaściwa interwencja	Przeгляд systematyczny, jednakże wyniki przedstawiono łącznie dla KAN stosowanej w monoterapii oraz terapii 2 i 3 lekowej	Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY, Yuan MY, Zhang JY. Association of SGLT-2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> . 2022 Feb 1;79(2):e145-e152.
Zhong 2016	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii skojarzonej z co najmniej 2 lekami hipoglikemizującymi, do przeglądu włączono jedno badanie spełniające kryteria włączenia niniejszej analizy: <i>Scherthaner 2013</i> jednakże nie przedstawiono wyników tego badania.	Ming Zhong, Liyong Yang, Xiuqing Chen, Ximei Shen, Therapeutic effect of canagliflozin on type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis, <i>Int J Clin Exp Med</i> 2016;9(5):7807-7817"
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.	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
Zhou 2019a	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, <i>Diabetologia</i> . 2019; 62(10):1854-1867

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Zhou 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	CKD w CREDENCE, a w metaanalizie wyniki łącznie dla SGLT-2	Zhou, Z., Jardine, M. J., Li, Q., Neuen, B. L., Cannon, C. P., De Zeeuw, D., ... & Lindley, R. I. (2021). Effect of SGLT-2 inhibitors on stroke and atrial fibrillation in diabetic kidney disease: results from the CREDENCE trial and meta-analysis. <i>Stroke</i> , 52(5), 1545-1556.
<i>Zhou 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji tj. KAN stosowanej w ramach terapii 3-lekowej, wyniki podano ogólnie dla KAN	Zhou B, Shi Y, Fu R, Ni H, Gu L, Si Y, Zhang M, Jiang K, Shen J, Li X, Sun X. Relationship Between SGLT-2i and Ocular Diseases in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2022 May 26;13:907340.
<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 SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis, <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2019; 98(49):e18245

13.9.2. Etap II

Tabela 166.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Abdelgani 2021</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu przedstawiono wyniki dla trzech grup chorych: 1 – leczonych MET w monoterapii, 2 – leczonych terapią dwulekową MET + SU, 3 – leczonych terapią trójlekową MET + SU + INS.	Abdelgani S., Puckett C., Adams J. i in., Insulin secretion predicts the response to antidiabetic therapy in patients with new-onset diabetes, <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> 2021, 106(12), 3497-3504.
<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"

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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
<i>Holman 1999</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu akarbozę w skojarzeniu z MET+SU stosowało 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

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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, Diabetes Care. 2019 Sep;42(9):1742-1751
<i>Schwartz 2003</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu stosowali insulinę w skojarzeniu z metforminą 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, Diabetes Care 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, Journal of the american heart association 2017, VL: 6, NO: 12
<i>Triplitt 2006</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównano terapię SU + MET + INS względem SU + MET + rozyglitazon.	Triplitt C., Glass L., Miyazaki Y. i in., Comparison of glargine insulin versus rosiglitazone addition in poorly controlled type 2 diabetic patients on metformin plus sulfonylurea, Diabetes Care. 2006;29(11):2371–7.
<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, Diabetes, Obesity and Metabolism. 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. Acta Medica Mediterranea. 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, Sci China Life Sci March (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	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-

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wykluczano badania w których uczestniczyli tylko chorzy rasy azjatyckiej	on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with metformin and sitagliptin failure: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes and Metabolism Journal. 43 (3) (pp 287-301), 2019.

13.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 167.
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 168.
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 169.
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 170.
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 171.

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 172.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		

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. Jakakolwiek 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 173.

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

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, 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

13.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 176.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3.4 i 3.4.3.3, 3.5.3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.4.3.1, 13.6, 13.7
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4 - 7
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3.4.3 i 3.5.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 13.4, 13.5
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 3.4.3, 3.5.3, 13.9
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 13.8

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 13.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 13.8
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 13.8
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 13.8
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 13.8
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 13.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 13.8
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 4 - 7
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 9

13.13. Badania dodatkowe – porównanie KAN z innymi inhibitorami SGLT-2

13.13.1. Opis badań pierwotnych

Dodatkowo⁸⁸, w celu oceny porównawczej KAN z innymi inhibitorami SGLT-2 stosowanymi w ramach terapii trójlekowej, w raporcie przedstawiono wyniki z badań *Bhosle 2022*, *Baruah 2019* i *Blonde 2018*. Badania te zidentyfikowano w ramach przeglądu systematycznego. We wszystkich włączonych badaniach >90% chorych stosowało inhibitory SGLT-2 w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi. W badaniach nie podano natomiast dokładnych schematów stosowanych leków.

Badanie *Baruah 2019* to badanie retrospektywne typu RWE, które miało na celu porównanie skuteczności KAN, DAP i EMP, zostało zaklasyfikowane do kategorii IIID wg klasyfikacji AOTMiT. W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy na cukrzycę typu 2 stosujący inhibitor SGLT-2. Liczebność grup wynosiła 41 chorych dla KAN, 76 chorych dla DAP, 31 chorych dla EMP.

Uczestnicy badania otrzymywali KAN, DAP lub EMP odpowiednio w dawce 100 mg, 10 mg, 10 mg raz na dobę. Leczenie wspomagające w badaniu stanowiły leki podawane w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2 w ramach terapii trójlekowej, w grupie KAN >90% chorych oraz wszyscy chorzy w pozostałych grupach stosowali trzy leki przeciwcukrzycowe.

Badanie *Bhosle 2022* to badanie eksperymentalne, nierandomizowane, z grupami równoległymi, które miało na celu porównanie skuteczności KAN, EMP, DAP i REM, zostało zaklasyfikowane do kategorii IIC wg klasyfikacji AOTMiT. W badaniu uczestniczyli dorośli

⁸⁸ Zgodnie z prośbą analityków AOTMiT w Analizie Klinicznej w ramach analizy dodatkowej przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny z empagliflozyną i dapagliflozyną w leczeniu cukrzycy (dla tych leków toczy się obecnie proces refundacyjny). Należy jednak podkreślić, iż wymienione flozyny są w Polsce refundowane w leczeniu cukrzycy jedynie u chorych z HbA_{1c} ≥7,5%. Wnioskowana populacja chorych dla KAN obejmuje w rzeczywistości chorych z HbA_{1c} >7% i <7,5%, gdyż u chorych z HbA_{1c} ≥7,5% kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce. Oznacza to, że u chorych których rzeczywiście dotyczy przygotowywany wniosek refundacyjny inne flozyny nie są obecnie refundowane, a więc nie powinny stanowić komparatora dla KAN

chorzy na cukrzycę typu 2 z $HbA_{1c} > 8,5\%$ i $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ stosujący inhibitor SGLT-2 w ramach terapii trójlekowej. Liczebność grup wynosiła 120 chorych w każdej z badanych grup (KAN, DAP, EMP).

Uczestnicy badania otrzymywali KAN, EMP, DAP odpowiednio w dawce 100 mg, 25 mg, 10 mg raz na dobę lub REM w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Chorzy stosowali inhibitor SGLT-2 w ramach terapii trójlekowej, w skojarzeniu z lekami stosowanymi w celu regulowania stężenia cukru we krwi.

Badanie *Blonde 2022* to badanie retrospektywne, z dopasowaniem kohort, które miało na celu porównanie skuteczności KAN i DAP, zostało zaklasyfikowane do kategorii IIID wg klasyfikacji AOTMiT. W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy z receptą dla rozpoznania cukrzycy typu 2, mający nieprzerwane ubezpieczenie zdrowotne. Liczebność każdej z grup wynosiła 558 chorych (KAN, DAP).

Uczestnicy badania otrzymywali KAN w dawce 100 mg raz na dobę lub DAP w dawce 10 mg raz na dobę. W ramach leczenia wspomagającego stosowano średnio 2 dodatkowe leki przeciwhiperglykemiczne w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2, najczęściej były to biguanidyny, pochodne sulfonilomocznika i inhibitory DPP-4. Ponadto stosowano także leki obniżające ciśnienie krwi, przeciwhiperlipidemiczne, przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne, przeciwdrgawkowe i kortykosteroidy.

Wstępną charakterystykę włączonych do analizy badań pierwotnych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 13.13.3).

Tabela 177.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Baruah 2019</i>	<p>Badanie retrospektywne, RWE (ang. <i>real-world evidence</i>)</p> <p>IIID</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	<p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: **; Punkt końcowy: **</p>	<p>Mediana (IQR): 48 (35; 64) tyg.</p>	<p>Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, stosujący inhibitor SGLT-2 w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi</p>	<p>Grupa badana KAN (100 mg): N=41</p> <p>Grupa kontrolna DAP (10 mg): N=76</p> <p>Grupa kontrolna EMP (10 mg): N=31</p>	<p><u>KAN (100 mg)</u> KAN podawana raz dziennie.</p> <p><u>EMP (10 mg)</u> EMP podawana raz dziennie.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie innych leków przeciwhiperglykemicznych w ramach terapii trójlekowej.</p>	<p><u>DAP (10 mg)</u> DAP podawana raz dziennie.</p> <p><u>EMP (10 mg)</u> EMP podawana raz dziennie.</p>
<i>Bhosle 2022</i>	<p>Badanie eksperymentalne, nierandomizowane, z grupami równoległymi, prospektywne;</p> <p>IIC; <i>superiority</i></p>	<p>Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***</p>	<p>24 tyg.</p>	<p>Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2 (w wieku ≥ 30 r.ż.), z niewystarczającą kontrolą glikemii ($HbA_{1c} > 8,5\%$) i $BMI > 25$ kg/m², stosujący inhibitor SGLT-2 (KAN/EMP/DAP/REM) w ramach terapii trójlekowej</p>	<p>Grupa badana KAN (100 mg QD): N=120</p> <p>Grupa kontrolna EMP (25 mg QD): N=120</p> <p>Grupa kontrolna DAP (10 mg QD):</p>	<p><u>KAN (100 mg)</u> KAN podawana raz dziennie.</p>	<p><u>EMP (25 mg)</u> EMP podawana raz dziennie.</p> <p><u>DAP (10 mg)</u> DAP podawana raz dziennie.</p> <p><u>REM (100 mg)</u> REM podawana dwa razy dziennie.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
					N=120 Grupa kontrolna REM (100 mg Q2D): N=120	Leczenie wspomagające: leki przeciwhiperlikemiczne stosowane w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z inhibitorami SGLT-2	
<i>Blonde 2018</i>	Badanie retrospektywne, z dopasowaniem kohort (ang. <i>matched cohort study</i>) IIID; <i>superiority</i>	Skala NOS: ; Dobór próby: ***; Porównywalność: **; Punkt końcowy: **	01.01.2014 r. – 30.09.2016 r.	Dorośli chorzy z receptą dla rozpoznania cukrzycy typu 2, z 12. i 6. mies. nieprzerwanego ubezpieczenia zdrowotnego odpowiednio przed i po dacie indeksu, bez wykorzystania recept na inny inhibitor SGLT-2	Grupa badana KAN (300 mg): N=558 Grupa kontrolna DAP (10 mg): N=558	<u>KAN (300 mg)</u> KAN podawana raz dziennie.	<u>DAP (10 mg)</u> DAP podawana raz dziennie.
						Leczenie wspomagające: w ramach leczenia wspomagającego stosowano leki przeciwhiperlikemiczne inne niż SGLT-2, leki obniżające ciśnienie krwi, leki przeciwhiperlipidemiczne, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwplatekcyjne, leki przeciwdrgawkowe, kortykosteroidy.	

13.13.2. Punkty końcowe

W badaniach włączonych do analizy porównawczej KAN z innymi inhibitorami SGLT-2 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, BMI, obwód talii;
- parametry dotyczące ciśnienia krwi;
- parametry dotyczące stężenia lipidów;
- profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane);
- 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 178.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *Bhosle 2022*, *Blonde 2018*, *Baruah 2019*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena skuteczności				
HbA_{1c}	<i>Bhosle 2022</i>	W badaniu oceniono stężenie HbA _{1c} w 12. i 24. tyg. badania. W badaniu oceniono także zmianę stężenia HbA _{1c} w 24. tyg. leczenia względem wartości początkowych.	<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 surogaty, jednak większość badań klinicznych u chorych na cukrzycę przedstawia wyniki dla tych punktów a nie punktów końcowych istotnych klinicznie. Według zaleceń EMA oznaczenie HbA_{1c} jest zaakceptowanym wskaźnikiem całkowitej, długoterminowej kontroli stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2023 r. ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA_{1c} powinien wynosić ≤7% lub 6,5%. 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 2023].</p> <p>Zmiana stężenia HbA_{1c} o 0,5% uważana jest za istotną klinicznie [Lenters-Westra 2014].</p>
	<i>Blonde 2018</i>	<p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <8,0% (cel HEDIS) w 6. mies. stanowił w badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0% (cel ADA) oraz odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} >9,0% (cel HEDIS) w 6. mies. stanowiły w badaniu drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p>Bezwzględna zmiana stężenia HbA_{1c} w 6 mies. względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>		
	<i>Baruah 2019</i>	<p>W badaniu oceniono zmianę stężenia HbA_{1c} w 48. tyg. leczenia względem wartości początkowych.</p> <p>W badaniu oceniono także odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <6,5% oraz odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0% w 48. tyg.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
FPG/FBG	<i>Bhosle 2022</i>	W badaniu oceniono stężenie FBG w 12. i 24. tyg. badania. W badaniu oceniano zmianę stężenia FBG po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.	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 metabolicznej w cukrzycy jest dobrze udokumentowana i w opinii EMA powinna stanowić drugorzędowy punkt końcowy [EMA 2012]. Według PTD prawidłowa glikemia na czczo powinna zawierać się w zakresie 70-99 mg/dl [PTD 2023]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	<i>Baruah 2019</i>	W badaniu oceniano zmianę stężenia FPG po 48 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.		
PPG	<i>Bhosle 2022</i>	W badaniu oceniono stężenie PPG w 12. i 24. tyg. badania. W badaniu oceniano zmianę stężenia PPG po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.	Im mniejszy wzrost stężenia glukozy po posiłku tym lepsza kontrola glikemii, a więc większa skuteczność leczenia.	Podwyższone stężenie glukozy po posiłku może przyczyniać się do niezadowolającej kontroli glikemii i zwiększać ryzyko rozwoju powikłań mikroangiopatycznych. Oznaczenie 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>Baruah 2019</i>	W badaniu oceniano zmianę stężenia PPG po 48 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.		
Masa ciała, BMI i obwód talii	<i>Bhosle 2022</i>	W badaniu oceniano zmianę masy ciała w 12. i 24. tyg. badania. W badaniu oceniano zmianę masy ciała po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.	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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Baruah 2019</i>	W badaniu oceniano zmianę masy ciała, wskaźnika masy ciała i obwodu w pasie w 48. tyg. leczenia względem wartości początkowych.		wskaźnika masy ciała, zwłaszcza w przypadku chorych na cukrzycę typu 2 [EMA 2012]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
Ciśnienie krwi	<i>Bhosle 2022</i>	W badaniu oceniano zmianę skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w 12. i 24. tyg. badania. W badaniu oceniano zmianę skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.	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.
	<i>Baruah 2019</i>	W badaniu oceniano zmianę skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi po 48 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.		
Stężenie lipidów i insuliny	<i>Baruah 2019</i>	W badaniu oceniano zmianę stężenia cholesterolu LDL po 48 tygodniach leczenia względem wartości początkowych.	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.
Przestrzeżenie zaleceń	<i>Blonde 2018</i>	Przestrzeżenie zaleceń mierzono za pomocą wskaźnika posiadania leku (MPR, ang. <i>medication possession ratio</i>) definiowanego jako suma dni podaży ze wszystkich recept aptecznych w okresie indeksowym i po dacie indeksowania podzielona przez liczbę dni obserwacji po dacie indeksowania oraz częstość dni objętych leczeniem (PDC, ang. <i>proportion of days covered</i>) definiowanego jako liczba dni objętych receptami aptecznymi dotyczącymi leku indeksowego podzielona przez liczbę dni obserwacji po dacie indeksowania.	Im wyższy wynik MPR i PDC, tym skuteczniejsze leczenie. Im większy odsetek chorych z MPR $\geq 80\%$ oraz PDC $\geq 80\%$, tym skuteczniejsze leczenie. Im niższe prawdopodobieństwo zmiany lub przerwania leczenia oraz dodania	Nie znaleziono danych dotyczących istotnej klinicznej zmiany wyniku.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu oceniano średni wynik MPR i PDC w 6 mies. badania.</p> <p>Oceniano także odsetek chorych z MPR $\geq 80\%$ oraz odsetek chorych z PDC $\geq 80\%$ w 6 mies. badania.</p> <p>Raportowano również wyniki dla prawdopodobieństwa przerwania lub zmiany leczenia oraz dodania kolejnej terapii przeciwhiperlikemicznej.</p>	<p>kolejnej terapii przeciwhiperlikemicznej, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	
Ocena bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	<i>Bhosle 2022</i>	W badaniu bezpieczeństwo oceniono na podstawie najczęstszych zdarzeń niepożądanych (zakażenia grzybicze narządów płciowych i zakażenia dróg moczowych).	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>
	<i>Baruah 2019</i>	W badaniu bezpieczeństwo oceniono na podstawie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych oraz zmiany parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych.		
Epizody hipoglikemii	<i>Baruah 2019</i>	W badaniu oceniano częstość występowania epizodów hipoglikemii na ostatniej wizycie oceniającej w porównaniu z częstością występowania epizodów hipoglikemii przed rozpoczęciem stosowania leku.	<p>Im mniejsza częstość występowania epizodów hipoglikemii, tym większe bezpieczeństwo leczenia i mniejsze ryzyko rozwoju powikłań.</p>	<p>Jednym z głównych celów leczenia cukrzycy jest uniknięcie epizodów hipoglikemii, które mogą prowadzić do upośledzenia czynności mózgu, zarówno funkcji poznawczych, jak i motorycznych. Epizody hipoglikemii o ciężkim nasileniu mogą powodować wystąpienie drgawek, a nawet śpiączki i zgon chorego. Nawracające epizody hipoglikemii o ciężkim nasileniu mogą prowadzić do zmian behawioralnych i zaburzeń poznawczych [Stargardt 2009]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.</p>

13.13.3. Opracowania wtórne

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.21.2023.17.AKP z dnia 8 listopada 2023 r. analiza została uzupełniona o informacje zawarte w opracowaniu wtórnym: *Täger 2020*.

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii przegląd *Täger 2020* zakwalifikowano do kategorii IA.

Celem przeglądu *Täger 2020* było przedstawienie wyników porównania inhibitorów SGLT-2 pod względem korzyści sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2.

Przegląd *Täger 2020* oceniono jako przegląd niskiej jakości według skali AMSTAR 2.

Poniżej przedstawiono wnioski z niniejszego przeglądu systematycznego oraz jego ocenę krytyczną.

Tabela 179.

Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.21.2023.17.AKP z dnia 8 listopada 2023 r.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Täger 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przeгляд niskiej jakości	PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz clinicaltrials.gov Data przeszukania baz: do 12.08.2019 r. Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne przeглядów i metaanaliz opublikowanych w latach 2017- 2019	Prezentowanie wyników porównania inhibitorów SGLT-2 (KAN, DAP, EMP lub ertugliflozyna) pod względem korzyści sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2.	Do opracowania włączono 64 badania, w tym 14 dla KAN. <u>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny</u> KAN, DAP i EMP wykazywały wyższą skuteczność w zapobieganiu zgonom z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z PLC. Wyniki porównań bezpośrednich sugerują, że EMP jest skuteczniejsza zarówno od KAN, jak i DAP. <u>Zgon z powodu chorób układu krążenia</u> Wykazano, wyższą skuteczność EMP w porównaniu z PLC, KAN i DAP. KAN również zmniejszała ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia w porównaniu z PLC. <u>Pogarszająca się niewydolność serca</u> Wykazano, że KAN, DAP i EMP były skuteczne w zapobieganiu pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z placebo. Nie raportowano znaczących różnic w wynikach pomiędzy poszczególnymi inhibitorami SGLT-2. Stwierdzono podobne wyniki dotyczące zmniejszenia nasilenia niewydolności serca w przypadku EMP, KAN i DAP. Ze względu na małą liczbę zdarzeń zgłaszanych w badaniach ertugliflozyny, nie można sformułować wiarygodnych wniosków na temat analizowanych punktów końcowych. EMP wiązała się z większą redukcją występowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Różnice w skuteczności poszczególnych inhibitorów SGLT-2

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				mogą odzwierciedlać różną metodykę badań, włączonych do analizy.

Tabela 180.

Ocena jakości przeglądu systematycznego włączonego do analizy w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.21.2023.17.AKP z dnia 8 listopada 2023 r. w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Täger 2020
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	TAK
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	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
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE
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
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczono podkreśleniem

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

13.13.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

13.13.4.1. Badanie Baruah 2019

Baruah 2019 (Baruah 2019)
METODYKA
<p>Badanie retrospektywne, RWE, ang. <i>real-world evidence</i></p> <p>Przydział chorych do grup: chorych przydzielano do grup na podstawie stosowania kanagliflozyny (100 mg), dapagliflozyny (10 mg) i empagliflozyny (10 mg) w okresie od stycznia do grudnia 2016 r.;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: **; Punkt końcowy: **;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 148 chorych włączonych do badania utracono łącznie 27 (18,2%) chorych, w tym:</p> <p><u>z grupy KAN 100 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 (24,4%) z 41 chorych z powodu zmiany leczenia (5 (12,2%) na dapagliflozynę i 5 (12,2%) na empagliflozynę); • 2 (6,5%) z 31 chorych z powodu przerwania leczenia; <p><u>z grupy DAP 10 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 (2,6%) z 76 chorych z powodu zmiany leczenia na empagliflozynę; • 14 (17,7%) z 79 chorych z powodu przerwania leczenia; <p><u>z grupy EMP 10 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 11 (28,9%) z 38 chorych z powodu przerwania leczenia; <p>Do 12 tygodnia badania dopuszczano zmianę leczenia, ale wyniki analizowano dla leczenia stosowanego do końca okresu obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie DAP zyskano 5 (7,7%) chorych, którzy przeszli z leczenia KAN; • W grupie EMP zyskano 7 (25,9%) chorych, w tym 5 którzy przeszli z leczenia KAN i 2, którzy przeszli z leczenia DAP;
<pre> graph TD A[Patients with T2DM (n=148)] --> B[Canagliflozin (n=41)] A --> C[Dapagliflozin (n=76)] A --> D[Empagliflozin (n=31)] B -.-> E[Switched to Dapagliflozin (n=5)] C -.-> E C -.-> F[Switched to Empagliflozin (n=5)] D -.-> G[Switched to Empagliflozin (n=2)] E --> B2[Canagliflozin (n=31[41-5])] F --> C2[Dapagliflozin (n=79[76+5-2])] G --> D2[Empagliflozin (n=38[31+5+2])] B2 --> B3[Canagliflozin discontinued (n=2)] C2 --> C3[Dapagliflozin discontinued (n=14)] D2 --> D3[Empagliflozin discontinued (n=11)] B3 --> B4[Canagliflozin (n=29[31-2])] C3 --> C4[Dapagliflozin (n=65[79-14])] D3 --> D4[Empagliflozin (n=27[38-11])] </pre>
<p>Źródło: Baruah 2019</p>

Baruah 2019 (Baruah 2019)

Klasyfikacja AOTMiT: IIID;

Sponsor: b/d⁸⁹;

Liczba ośrodków: n/d (Indie);

Okres obserwacji: mediana (IQR): 48 (35; 64) tyg., zbierano dane od 1 stycznia 2016 r. do 31 grudnia 2016 r.⁹⁰;

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: Wartości $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie. Parametry o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią wraz z wartością SD, a parametry o rozkładzie innym niż normalny przedstawiono jako medianę wraz z zakresem. Do porównania zmiennych ciągłych wykorzystano test t-Studenta i jednoczynnikową analizę wariancji. Do porównania zmiennych kategoriowych wykorzystano test Chi-kwadrat.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie DM2;
- stosowanie inhibitorów SGLT-2 w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi;
- dostępność dokumentacji z ≥ 35 tyg. od rozpoczęcia stosowania inhibitorów SGLT-2⁹¹;

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (kanagliflozyna 100 mg)	Grupa kontrolna (dapagliflozyna 10 mg)	Grupa kontrolna (empagliflozyna 10 mg)
Liczba chorych	41	76	31
Wiek, średnia (SD) [lata]	46,8 (7,1)	48,9 (8,3)	51,6 (9,5)
Mężczyźni, n (%)	26 (63,4)	51 (67,1)	19 (61,3)
Czas trwania DM2, średnia (SD) [lata]	6,0 (4,3)	9,4 (5,6)	9,6 (5,6)
Wzrost, średnia (SD) [m]	1,7 (0,1)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	77,5 (11,2)	74,0 (14,4)	80,2 (16,2)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	28,3 (3,7)	28,0 (4,7)	29,9 (5,3)
Obwód talii, średnia (SD) [cm]	103,2 (9,0)	101,8 (9,9)	106,7 (13,3)
Puls, średnia (SD) [/min]	84,3 (9,8)	85,5 (10,5)	87,6 (8,8)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	130,4 (12,6)	133,6 (17,5)	127,0 (11,5)

⁸⁹ Analizę statystyczną i pisanie tekstów medycznych wsparto grantem edukacyjnym *USV Private Limited*

⁹⁰ Zbierano dane od chorych, którym został przepisany inhibitor SGLT-2 w okresie od stycznia do grudnia 2016 r.

⁹¹ Do badania włączono również chorych, którzy zmienili inhibitor SGLT-2 na inny inhibitor SGLT-2 w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia i stosowali inhibitor SGLT-2 przez cały okres obserwacji. Zmiana leczenia była decyzją lekarza prowadzącego i zależała od skuteczności, tolerancji i zdarzeń niepożądanych

Baruah 2019 (Baruah 2019)			
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	81,2 (7,2)	82,2 (9,5)	79,9 (5,9)
HbA _{1c} , średnia (SD) [%]	8,8 (1,7)	8,4 (1,5)	8,6 (1,2)
HbA _{1c} <6,5%, n (%)	6 (14,6)	6 (7,9)	1 (3,2)
FPG, średnia (SD) [mg/dl]	200,1 (61,9)	199,2 (67,8)	186,5 (52,4)
PPG, średnia (SD) [mg/dl]	294,8 (85,6)	297,9 (78,1)	284,9 (67,2)
Cholesterol LDL, średnia (SD) [mg/dl]	103,1 (35,5)	94,5 (34,7)	98,7 (35,0)
Kreatynina w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]	0,7 (0,2)	0,8 (0,2)	0,8 (0,3)
eGFR, , średnia (SD) [ml/min/1,73m ²]	106,1 (24,5)	98,3 (26,4)	103,7 (43,6)
Kwas moczowy, średnia (SD) [mg/dl]	5,4 (1,7)	4,4 (1,0)	5,0 (1,2)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	18 (43,9)	47 (61,8)	21 (67,7)
Zakażenie dróg rodnych, n (%)	3 (7,3)	2 (2,6)	1 (3,2)
Udar naczyniowo-mózgowy, n (%)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Choroba niedokrwienna serca, n (%)	5 (12,2)	7 (9,2)	0 (0,0)
Zakażenie dróg moczowych, n (%)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Stosowanie mediany trzech leków przeciwhiperglykemicznych, n (%)	40 (97,6)	76 (100,0)	31 (100,0)
Stosowanie insuliny, n (%)	12 (29,3)	28 (36,8)	15 (48,4)
Dawka insuliny, średnia (SD) [j./d]	32,6 (20,5)	50,8 (16,5)	52,2 (29,4)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: kanagliflozyna w dawce 100 mg; dapagliflozyna w dawce 10 mg; empagliflozyna w dawce 10 mg;</p> <p>Do badania włączono chorych, którzy zmienili inhibitor SGLT-2 na inny inhibitor SGLT-2 w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia i stosowali inhibitor SLGT-2 przez cały okres obserwacji.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie innych leków przeciwhiperglykemicznych.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</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; • obwód talii; • parametry dotyczące ciśnienia krwi; • parametry dotyczące stężenia lipidów; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące stosowania leczenia wspomagającego oraz stosowania insuliny 			

13.13.4.2. Badanie Bhosle 2022

Badanie Bhosle 2022 (Bhosle 2022)				
METODYKA				
<p>Badanie eksperymentalne, nierandomizowane, z grupami równoległymi, prospektywne Celem niniejszego badania było określenie wpływu inhibitorów SGLT-2 na wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u chorych z cukrzycą typu 2. Opis utraty chorych z badania: b/d; Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***; Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji wszystkich chorych włączonych do badania; Klasyfikacja AOTMiT: IIC; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (MGM Medical College and Hospital we współpracy z the Department of Medicine and Deogiri Diabetes Care Centre w Aurangabad, Maharashtra, Indie) Okres obserwacji: 24 tyg.⁹²; Analiza statystyczna: dane ilościowe przedstawiono jako średnią (odchylenie standardowe (SD)), natomiast dane jakościowe przedstawiono jako liczbę. Dla par do porównań wewnątrzgrupowych zastosowano test t (przed i po terapii). Do porównań międzygrupowych zastosowano test ANOVA, a porównania dwóch grup dokonano za pomocą testu post hoc LSD (<i>Latin Square Design</i>). Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>				
POPULACJA				
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 30 r.ż.; DM2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią ($HbA_{1c} > 8,5\%$); BMI > 25 kg/m²; stosowanie KAN (100 mg QD) lub EMP (25 mg QD) lub DAP (10 mg QD) lub REM (100 mg Q2D) w ramach terapii trójlekowej; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nowo rozpoznana cukrzyca typu 2; rozpoznana cukrzyca typu 1; rozpoznana cukrzyca ciążowa; eGFR < 45 ml/min/1,73 m² obliczony za pomocą wzoru MDRD; stosowanie insuliny; nawracające zakażenia dróg moczowych; cukrzycowa kwasica ketonowa w wywiadzie; współistniejące choroby serca, wątroby i nerek. 				
Dane demograficzne				
Parametr	Grupa badana (KAN 100 mg QD)	Grupa kontrolna (EMP 25 mg QD)	Grupa kontrolna (DAP 10 mg QD)	Grupa kontrolna (REM 100 mg Q2D)
Liczba chorych	120	120	120	120

⁹² od listopada 2019 r. do listopada 2020 r.

Badanie <i>Bhosle 2022</i> (<i>Bhosle 2022</i>)				
Mężczyźni, n (%)#	b/d	b/d	b/d	b/d
Wiek, średnia (SD) [lata]	52,1 (9,35)	51,8 (10,74)	52,0 (12,33)	51,9 (12,19)
Stężenie glukozy we krwi na czczo, średnia (SD) [mg%]	195,94 (23,69)	193,93 (22,52)	198,58 (27,52)	200,42 (27,17)
Stężenie glukozy we krwi po posiłku, średnia (SD) [mg%]	291,37 (62,54)	287,72 (65,02)	289,23 (61,36)	287,91 (63,37)
HbA1c, średnia (SD) [%]	11,7 (1,79)	11,6 (1,76)	11,5 (1,80)	11,6 (1,81)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	72,81 (9,88)	73,12 (13,06)	71,82 (12,15)	72,74 (13,11)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	138,81 (5,31)	139,32 (5,78)	139,11 (5,36)	138,94 (5,68)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	89,31 (5,90)	87,63 (6,17)	87,53 (7,92)	87,64 (7,75)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: KAN w dawce 100 mg raz dziennie; EMP w dawce 25 mg raz dziennie; DAP w dawce 10 mg raz dziennie; REM w dawce 100 mg dwa razy dziennie; Interwencje badane były grupami równoległymi; Leczenie wspomagające: leki przeciwhiperglykemiczne stosowane w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z inhibitorami SGLT-2</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenie HbA_{1c} względem wartości początkowych (12 i 24 tyg. badania); • zmiana stężenie FBG i PPG względem wartości początkowych (24 tyg. badania); • zmiana masy ciała względem wartości początkowych (12 tyg. badania); • zmiana wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych (24 tyg.); • profil bezpieczeństwa (24 tyg.). 				

w publikacji podano, iż w każdej z grup był nieco większy odsetek mężczyzn niż kobiet

13.13.4.3. Badanie *Blonde 2018*

<i>Blonde 2018 (Blonde 2018)</i>
METODYKA
<p>Badanie retrospektywne, z dopasowaniem kohort (ang. <i>matched cohort study</i>)</p> <p>Przydział chorych do grup: chorych przydzielano na podstawie pierwszej recepty na kanagliflozynę w dawce 300 mg lub dapagliflozynę w dawce 10 mg. Datę indeksu zdefiniowano jako datę rozpoczęcia stosowania leczenia w okresie identyfikacji badania (01.01.2014 r. – 30.09.2016 r.). Chorzy musieli mieć 12 i 6 miesięcy nieprzerwanego ubezpieczenia zdrowotnego odpowiednio przed i po dacie indeksu.</p> <p>Wykorzystano dane z bazy danych Optum Clinformatics;</p> <p>Skala NOS: ;</p> <p>Dobór próby: ***;</p> <p>Porównywalność: **;</p> <p>Punkt końcowy: **;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 52 054 chorych, którym wydano 1 receptę na kanagliflozynę lub dapagliflozynę, 2 546 (4,9%) chorych spełniło wszystkie kryteria włączenia i wyłączenia (1 982 chorych rozpoczęło leczenie kanagliflozyną, a 564 chorych rozpoczęło leczenie dapagliflozyną). Spośród nich 558 chorych, u których rozpoczęło leczenie kanagliflozyną w dawce 300 mg, dopasowano do 558 chorych, u których rozpoczęło leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Sponsor: Janssen Scientific Affairs, LLC;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 01.01.2014 r. – 30.09.2016 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: w celu zminimalizowania błędu selekcji zastosowano dopasowanie wyniku skłonności (PSM, ang. <i>propensity score matching</i>), aby umożliwić porównanie kohort kanagliflozyny i dapagliflozyny. PSM przeprowadzono przy użyciu wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej i zachłannego algorytmu najbliższego sąsiada w stosunku 1: 1.</p> <p>Podstawową analizę przeprowadzono dla populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych, u których rozpoczęło stosowanie leku indeksowego, niezależnie od jakichkolwiek zmian w leczeniu po indeksie.</p> <p>W przypadku zmiennych kategoriycznych podano częstość i proporcję. W przypadku zmiennych ciągłych oszacowano średnie wyniki i odchylenie standardowe (SD). Wartości $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 recepta dla rozpoznania T2DM w dniu lub przed datą indeksu; • ukończone 18 lat w momencie rozpoczęcia leczenia; • 12 i 6 miesięcy nieprzerwanego ubezpieczenia zdrowotnego odpowiednio przed i po dacie indeksu; • brak wykorzystania recept na inny inhibitor SGLT-2 (w tym kanagliflozynę 100 mg, dapagliflozynę 5 mg i empagliflozynę) w monoterapii lub terapii skojarzonej stałymi dawkami w okresie przedindeksowym; • dostępna ≥ 1 wartość HbA_{1c} 6 miesięcy przed indeksem oraz ≥ 1 wartość HbA_{1c} po indeksem; • dostępna ≥ 1 wartość eGFR > 60 ml/min/1,73 m² w czasie 6 miesięcy przed indeksem. Jeśli były dostępne, stosowano wartości laboratoryjne eGFR, w przeciwnym razie eGFR obliczono na podstawie wartości laboratoryjnych kreatyniny w surowicy i równania <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> zakładając rasę białą; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana leków przeciwhiperqlikemicznych w czasie 3 miesięcy przed indeksem; • recepta dla zarówno kanagliflozyny, jak i dapagliflozyny w dniu indeksu; • ≥ 2 recepty z kodem dla DM1 w okresie przed indeksem; • ≥ 1 recepta z kodem dotyczącym ciąży lub cukrzycy ciężzowej w okresie badania; • ≥ 1 recepta z kodem dla HIV w okresie badania; • ≥ 2 recepty z kodem dla tego samego nowotworu w odstępie 30 dni w okresie badania.

Blonde 2018 (Blonde 2018)			
Dane demograficzne po dopasowaniu			
Parametr		Kanalifozyna 300 mg	Dapagliflozyna 10 mg
Liczba chorych		558	558
Wiek, średnia (SD) [lata]		55,28 (9,47)	54,89 (9,69)
Mężczyźni, n (%)		353 (63,3)	355 (63,6)
Grupa wiekowa, n (%)	18–44 lat	67 (12,0)	72 (12,9)
	45–64 lat	407 (72,9)	408 (73,1)
	≥65 lat	84 (15,1)	78 (14,0)
Region, n (%)	Północny wschód	35 (6,3)	32 (5,7)
	Środkowy zachód	63 (11,3)	70 (12,5)
	Południe	351 (62,9)	353 (63,3)
	Zachód	108 (19,4)	102 (18,3)
	Nieznany	1 (0,2)	1 (0,2)
Typ ubezpieczenia, n (%)	Tylko komercyjne	488 (87,5)	488 (87,5)
	Tylko <i>Medicare Advantage</i>	70 (12,5)	70 (12,5)
Rodzaj planu, n (%)	HMO	116 (20,8)	62 (11,1)
	PPO	9 (1,6)	10 (1,8)
	POS	341 (61,1)	385 (69,0)
	Inne	92 (16,5)	101 (18,1)
HbA1c na początku badania [%]	Średnia (SD)	8,74 (1,77)	8,76 (1,69)
	<7%, n (%)	75 (13,4)	58 (10,4)
	<8%, n (%)	214 (38,4)	204 (36,6)
	≤9%, n (%)	364 (65,2)	351 (62,9)
	>9%, n (%)	194 (34,8)	207 (37,1)
Choroby współistniejące, n (%)	Nadciśnienie tętnicze	446 (79,9)	453 (81,2)
	Hiperlipidemia	457 (81,9)	472 (84,6)
	Choroby układu krążenia	56 (10,0)	53 (9,5)
	Udar mózgu/przejściowy atak niedokrwienności	13 (2,3)	18 (3,2)
	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	21 (3,8)	25 (4,5)
	Astma	43 (7,7)	38 (6,8)
	Reumatoidalne zapalenie stawów	5 (0,9)	8 (1,4)
	Choroba zwyrodnieniowa stawów	57 (10,2)	61 (10,9)
	Osteoporoza	11 (2,0)	13 (2,3)
	Rozpoznana otyłość*	159 (28,5)	194 (34,8)
	Depresja	53 (9,5)	40 (7,2)
	Zaburzenia lękowe	43 (7,7)	36 (6,5)

Blonde 2018 (Blonde 2018)					
	Niedokrwistość		44 (7,9)	32 (5,7)	
	Choroba nerek		29 (5,2)	26 (4,7)	
	Zakażenia grzybicze narządów płciowych		2 (0,4)	3 (0,5)	
Wynik aDCSI, średnia (SD)			0,53 (0,94)	0,57 (1,00)	
Leczenie wspomagające, n (%)	Leki przeciwhiperglykemiczne inne niż SGLT-2	Insulina	111 (19,9)	127 (22,8)	
		Analogi amyliny	2 (0,4)	1 (0,2)	
		Agoniści receptora GLP-1	100 (17,9)	97 (17,4)	
		Pochodne sulfonilomocznika	215 (38,5)	231 (41,4)	
		Biguanidy	465 (83,3)	456 (81,7)	
		Analogi meglitynidu	6 (1,1)	8 (1,4)	
		Inhibitory alfa-glukozydazy	5 (0,9)	2 (0,4)	
		Inhibitory DPP-4	219 (39,2)	212 (38,0)	
		Przeciwcukrzycowi agoniści receptora dopaminy	1 (0,2)	1 (0,2)	
		Tiazolidynediony	75 (13,4)	76 (13,6)	
		Inne	1 (0,2)	0 (0,0)	
	Leki obniżające ciśnienie krwi	Inhibitory konwertazy angiotensyny	267 (47,8)	256 (45,9)	
		Antagoniści receptora angiotensyny	176 (31,5)	176 (31,5)	
		Beta-blokery	131 (23,5)	130 (23,3)	
		Blokery kanału wapniowego	104 (18,6)	114 (20,4)	
		Leki moczopędne	189 (33,9)	199 (35,7)	
		Inne**	18 (3,2)	17 (3,0)	
	Leki przeciwhiperlipidemiczne		405 (72,6)	388 (69,5)	
	Leki przeciwzakrzepowe		13 (2,3)	14 (2,5)	
	Leki przeciwplatekcyjne		27 (4,8)	27 (4,8)	
	Leki przeciwdrgawkowe		71 (12,7)	71 (12,7)	
	Kortykosteroidy		115 (20,6)	108 (19,4)	
	INTERWENCJA				
	<p>Interwencja badana: kanagliflozyna w dawce 300 mg</p> <p>Interwencja kontrolna: dapagliflozyna w dawce 10 mg</p> <p>Leczenie wspomagające: w ramach leczenia wspomagającego stosowano leki przeciwhiperglykemiczne inne niż SGLT-2, leki obniżające ciśnienie krwi, leki przeciwhiperlipidemiczne, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwplatekcyjne, leki przeciwdrgawkowe, kortykosteroidy.</p>				

<i>Blonde 2018 (Blonde 2018)</i>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w niniejszej analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie HbA_{1c}; • przestrzeganie zaleceń <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w niniejszej analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak.

*Identyfikowane za pomocą kodów ICD-9-CM 278.00, 278.01, V85.3% i V85.4% oraz kodów ICD-10-CM E66.0%-E66.2%, E66.8%, E66.9%, Z68.3%, i Z68.4%

** Obejmuje bezpośrednie inhibitory reniny, antyadrenergiczne leki przeciwnadciśnieniowe, wybranych agonistów receptora aldosteronu, leki na guza chromochłonnego, leki rozszerzające naczynia krwionośne i przeciwnadciśnieniowe - różne.

13.13.5. Ekstrakcja danych

13.13.5.1. Zasady ekstrakcji

Ekstrakcja danych została przeprowadzona w każdym przypadku przez 2 z 3 analityków ██████████ według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Invokana®];
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.11);
- w badaniu *Blonde 2018* przedstawiono wartość OR oraz p-wartość przedstawione przez autorów publikacji, odstąpiono od samodzielnego obliczenia parametrów OR/RD/NNT/NNH oraz MD;
- w badaniu *Bhosle 2022* istotność statystyczna określono na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania, odstąpiono od samodzielnego obliczeń;
- w badaniu *Baruah 2019*, w przypadku gdy było to możliwe, wartości MD (SD) obliczono samodzielnie, w innych przypadkach podawano wartość MD wskazaną przez autorów publikacji bez wartości SD;
- w badaniach *Bhosle 2022*, *Blonde 2018* i *Baruah 2019* w przypadku gdy podano jedynie wartość procentową, wartość n obliczono na podstawie % podanych w publikacji, a następnie ponownie przeliczono %;
- w badaniu *Blonde 2018* przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz populacji *on-treatment*.

13.13.6. Ocena skuteczności KAN vs DAP, EMP na podstawie wyników badania *Baruah* 2019

Wyniki skuteczności dla inhibitorów SGLT-2: kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny opracowano na podstawie danych z publikacji *Baruah* 2019.

Mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 48 (35; 64) tygodni.

W ramach oceny skuteczności inhibitorów SGLT-2 przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

- stężenie HbA_{1c};
- zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych;
- zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych;
- masa ciała i BMI;
- obwód talii;
- parametry dotyczące ciśnienia krwi;
- parametry dotyczące stężenia lipidów;
- współistniejące leczenie przeciwcukrzycowe;
- wpływ leczenia na insulinoterapię.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

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

Średnia wartość stężenia HbA_{1c} na początku badania wynosiła 8,8%, 8,4% i 8,6% odpowiednio w grupach KAN, DAP i EMP. W okresie 48 tygodni największą redukcję stężenia HbA_{1c} odnotowano w grupie KAN (1,3%), a następnie odpowiednio w grupach DAP (0,9%) i EMP (0,7%). Różnice względem wartości początkowych były istotne statystycznie dla KAN i DAP oraz nieistotne statystycznie dla EMP.

U chorych, którzy przerwali leczenie SGLT-2, raportowano wyższe średnie stężenia HbA_{1c} w 48. tygodniu, odpowiednio 10,0% dla KAN, 8,1% dla DAP oraz 8,5% dla EMP.

Skorygowane średnie zmiany stężenia HbA_{1c} między poszczególnymi grupami terapeutycznymi nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 181.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych dla KAN

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	48 tyg.	8,8 (1,7)	7,5 (1,7)	29	1,3 (1,64)	TAK p=0,0002
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przegrali leczenie SGLT-2 [%]		b/d (b/d)	10,0 (1,0)	2	b/d (b/d)	b/d

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 182.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych dla DAP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	DAP 10 mg			MD (SD)**	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	48 tyg.	8,4 (1,5)	7,6 (1,6)	65	0,9 (b/d)	TAK p<0,0001
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przegrali leczenie SGLT-2 [%]		b/d (b/d)	8,1 (2,1)	14	b/d (b/d)	b/d

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 183.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych dla EMP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych [%]	48 tyg.	8,6 (1,2)	7,9 (2,2)	27	0,7 (3,74)	NIE p=0,34
	Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przegrali leczenie SGLT-2 [%]		b/d (b/d)	8,5 (2,5)	11	b/d (b/d)	b/d

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

13.13.6.2. Określone stężenie HbA_{1c}

Częstość raportowania stężenia HbA_{1c} ≤6,5% w 48. tygodniu wynosiła 13,8%, 19,0% i 26,6% odpowiednio dla KAN, DAP oraz EMP. Natomiast częstość raportowania stężenia HbA_{1c} ≤7,0% w 48. tygodniu wynosiła 20,7%, 29,4% i 36,4% odpowiednio w grupach KAN, DAP oraz EMP.

Jak wskazali autorzy badania, skorygowane średnie zmiany stężenia HbA_{1c} i osiągnięcie docelowych wartości wśród badanych grup nie były istotne statystycznie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na poniżej.

Tabela 184.
Częstość występowania określonego stężenia HbA_{1c}

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg		DAP 10 mg		EMP 10 mg	
			n (%)*	N	n (%)**	N	n (%)**	N
Baruah 2019	HbA _{1c} ≤7%	48 tyg.	6 (20,7)	29	b/d (29,4)	65	b/d (36,4)	27
	HbA _{1c} ≤6,5%		4 (13,8)		b/d (19,0)		b/d (26,6)	

*n obliczono na podstawie % podanych w publikacji, następnie ponownie przeliczono %

** odstąpiono od samodzielnego przeliczania wartości n ze względu na różnice między obliczonymi wartościami %, a podanymi przez autorów publikacji

13.13.6.3. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych

Zasadność oceny FPG (stężenie glukozy w osoczu na czczo) w przypadku kontroli metabolicznej w cukrzycy jest dobrze udokumentowana i w opinii EMA powinna stanowić drugorzędowy punkt końcowy [EMA 2012].

Średnie stężenie FPG uległo istotnej statystycznie redukcji w porównaniu z wartościami początkowymi o 60,9 mg/dl, 50,2 mg/dl oraz 46,7 mg/dl, odpowiednio w grupie KAN, DAP oraz EMP. Dodatkowo, w populacji chorych, którzy przerwali leczenie SGLT-2, w 48. tygodniu obserwacji raportowano wyższe średnie wartości stężeń FPG we wszystkich analizowanych grupach: KAN (200 mg/dl), DAP (189,6 mg/dl) i EMP (165,1 mg/dl).

W 48. tygodniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami terapeutycznymi ($p=0,88$ dla porównania KAN vs DAP; $p=0,80$ dla porównania KAN vs EMP oraz $p=0,94$ dla porównania DAP vs EMP).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 185.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych dla KAN

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl]	48 tyg.	210,2 (60,2)	149,3 (47,6)	29	60,9 (n/o)	TAK p=0,00
	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przerwali leczenie SGLT-2 [mg/dl]		b/d (b/d)	200 (26,9)	2	b/d (b/d)	b/d

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 186.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych dla DAP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	DAP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl]	48 tyg.	193,7 (62,2)	143,5 (41,5)	65	50,2 (n/o)	TAK p=0,00
	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przerwali leczenie SGLT-2 [mg/dl]		b/d (b/d)	189,6 (99,7)	14	b/d (b/d)	b/d

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 187.
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych dla EMP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl]	48 tyg.	195,2 (60,2)	148,5 (61,2)	27	46,7 (87,33)	TAK p=0,01
	Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przerwali leczenie SGLT-2 [mg/dl]		b/d (b/d)	165,1 (55,0)	11	b/d (b/d)	b/d

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

13.13.6.4. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych

We wszystkich analizowanych grupach średnie stężenie PPG uległo zmniejszeniu w 48. tygodniu odpowiednio o 100,6 mg/dl, 79,8 mg/dl oraz 90,2 mg/dl odpowiednio w grupie KAN, DAP oraz EMP.

W populacji chorych, którzy przegrali leczenie SGLT-2, w 48. tygodniu obserwacji raportowano wysokie średnie wartości stężeń PPG: KAN – 312,5 mg/dl, DAP – 272,4 mg/dl i EMP – 241,8 mg/dl.

W 48. tygodniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami terapeutycznymi ($p=0,87$ dla porównania KAN vs DAP, $p=0,82$ dla porównania KAN vs EMP oraz $p=0,99$ dla porównania DAP vs EMP).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 188.
Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych dla KAN

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych [mg/dl]	48 tyg.	306,7 (84,7)	206,1 (66,7)	29	100,6 (n/o)	TAK p=0,00
	Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przegrali leczenie SGLT-2 [mg/dl]		b/d (b/d)	312,5 (0,7)	2	b/d (b/d)	b/d

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 189.
Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych dla DAP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	DAP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych [mg/dl]	48 tyg.	289,9 (73,0)	210,1 (77,5)	65	79,8 (n/o)	TAK p=0,00
	Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przegrali leczenie SGLT-2 [mg/dl]		b/d (b/d)	272,4 (112,8)	14	b/d (b/d)	b/d

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 190.
Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych dla EMP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych [mg/dl]	48 tyg.	296,4 (67,6)	206,2 (89,9)	27	90,2 (n/o)	TAK p=0,00
	Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przegrali leczenie SGLT-2 [mg/dl]		b/d (b/d)	241,8 (73,5)	11	b/d (b/d)	b/d

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

13.13.6.5. Masa ciała i BMI

Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

Najwyższą zmianę masy ciała w porównaniu z wartością początkową raportowano w grupie EMP, a następnie odpowiednio w grupie DAP oraz KAN. Różnice względem wartości początkowych były znamienne statystycznie.

W 48. tygodniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami terapeutycznymi ($p=0,92$ dla porównania KAN vs DAP, $p=0,71$ dla porównania KAN vs EMP oraz $p=0,58$ dla porównania DAP vs EMP).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 191.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych dla KAN

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg			MD (SD)**	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	48 tyg.	77,36 (10,62)	75,6 (10,2)	29	1,7 (n/o)	TAK p<0,05

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 192.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych dla DAP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	DAP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	48 tyg.	76,11 (14,3)	74,0 (12,9)	65	2,11 (4,55)	TAK p=0,0004

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 193.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych dla EMP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	48 tyg.	78,2 (15,0)	74,5 (11,93)	27	3,7 (5,60)	TAK p=0,002

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Zmiana wyniku wskaźnika BMI

W okresie 48 tygodni wskaźnik BMI uległ obniżeniu we wszystkich grupach terapeutycznych, w tym znacząco statystycznie grupie DAP i EMP ($p < 0,05$) oraz nieistotnie statystycznie w grupie KAN ($p = 0,06$).

W 48. tygodniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami terapeutycznymi ($p = 0,93$ dla porównania KAN vs DAP, $p = 0,60$ dla porównania KAN vs EMP oraz $p = 0,52$ dla porównania DAP vs EMP).

13.13.6.6. Obwód talii

Średnie wartości obwodu talii uległy zmniejszeniu we wszystkich analizowanych grupach terapeutycznych. Statystycznie istotne różnice względem wartości początkowych raportowano dla grupy DAP i EMP. Największą istotną zmianę średniej wartości obwodu talii odnotowano w grupie EMP. U chorych stosujących KAN zmiana obwodu talii względem wartości początkowych była nieistotna statystycznie.

Średnia zmiana wartości obwodu talii nie była istotna statystycznie w populacji chorych, którzy przerwali leczenie SGLT-2.

W 48. tygodniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami terapeutycznymi ($p = 0,99$ dla porównania KAN vs DAP, $p = 0,52$ dla porównania KAN vs EMP oraz $p = 0,55$ dla porównania DAP vs EMP).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 194.
Zmiana obwodu talii względem wartości początkowych dla KAN

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana obwodu talii względem wartości początkowych [cm]	48 tyg.	102,8 (8,7)	100,2 (9,9)	29	2,6 (8,23)	NIE p=0,10

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 195.
Zmiana obwodu talii względem wartości początkowych dla DAP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	DAP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana obwodu talii względem wartości początkowych [cm]	48 tyg.	102,9 (9,8)	100,7 (11,1)	65	2,2 (8,88)	TAK p=0,05

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 196.
Zmiana obwodu talii względem wartości początkowych dla EMP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana obwodu talii względem wartości początkowych [cm]	48 tyg.	105,7 (12,3)	102,6 (11,2)	27	3,1 (n/o)	TAK p=0,00

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

13.13.6.7. Parametry dotyczące ciśnienia krwi

Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi względem wartości początkowych

Na początku badania ponad 45% chorych otrzymywało leki przeciwnadciśnieniowe w celu uzyskania optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego (KAN: 46,3%, DAP: 57,9% oraz EMP: 71,0%). Po 48 tygodniach stosowania inhibitorów SGLT-2 odsetek chorych leczonych lekami przeciwnadciśnieniowymi zmniejszył się w grupie KAN z 46,3% do 41,4% oraz wzrósł w grupach DAP i EMP odpowiednio z 57,9% do 60,0% i z 71,0% do 85,2%.

W 48. tygodniu we wszystkich analizowanych grupach raportowano zmniejszenie średniej wartości ciśnienia krwi w porównaniu z wartościami początkowymi. W grupie KAN różnica w porównaniu z wartościami początkowymi, zarówno dla ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego nie była znamienna statystycznie. W grupie DAP różnice w porównaniu z wartościami początkowymi dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego były istotne statystycznie. Natomiast w przypadku grupy EMP istotną statystycznie różnicę w porównaniu z wartościami początkowymi raportowano jedynie dla rozkurczowego ciśnienia krwi.

W grupie KAN oraz DAP raportowano wyższą zmianę wyniku w porównaniu z wartościami początkowymi dla skurczowego ciśnienia krwi, natomiast w grupie EMP dla rozkurczowego ciśnienia krwi.

W 48. tygodniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami terapeutycznymi zarówno dla ciśnienia skurczowego ($p=0,99$ dla porównania KAN vs DAP, $p=0,80$ dla porównania KAN vs EMP oraz $p=0,85$ dla porównania DAP vs EMP), jak i ciśnienia rozkurczowego krwi ($p=0,98$ dla porównania KAN vs DAP, $p=0,87$ dla porównania KAN vs EMP oraz $p=0,92$ dla porównania DAP vs EMP).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 197.

Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi względem wartości początkowych dla KAN

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	48 tyg.	130,8 (12,9)	125,6 (16,1)	29	5,2 (16,46)	NIE p=0,10
	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]		81,8 (7,8)	80,2 (7,0)		1,6 (5,67)	NIE p=0,14

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 198.

Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi względem wartości początkowych dla DAP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	DAP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	48 tyg.	132,3 (16,7)	126,5 (14,7)	65	5,8 (17,36)	TAK p=0,009
	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]		81,6 (7,8)	79,1 (7,7)		2,5 (9,61)	TAK p=0,04

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 199.
Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi względem wartości początkowych dla EMP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
Baruah 2019	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	48 tyg.	127,3 (11,0)	128,7 (10,7)	27	1,4 (28,42)	NIE p=0,80
	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]		80,5 (6,2)	76,1 (7,3)		4,4 (11,12)	TAK p=0,05

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

13.13.6.8. Parametry dotyczące stężenia lipidów

Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych

Na początku badania prawie połowa włączonych chorych stosowała leki obniżające stężenie lipidów w celu osiągnięcia optymalnej kontroli lipidów (KAN: 48,8%, DAP: 51,3%, EMP: 61,3%). Po 48 tygodniach stosowania inhibitorów SGLT-2 odsetek uczestników leczonych lekami obniżającymi stężenie lipidów wzrósł w porównaniu z wartościami początkowymi do 82,8%, 73,4% i 81,5% odpowiednio w grupach KAN, DAP i EMP.

W 48. tygodniu we wszystkich analizowanych grupach raportowano zmniejszenie średniego stężenia całkowitego cholesterolu LDL. Najwyższą zmianę raportowano w grupie EMP, a następnie kolejno w grupie DAP oraz KAN. Istotną statystycznie różnicę w stężeniu cholesterolu LDL w porównaniu z wartościami początkowymi raportowano jedynie dla grupy DAP.

W 48. tygodniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami terapeutycznymi ($p=0,99$ dla porównania KAN vs DAP, $p=0,82$ dla porównania KAN vs EMP oraz $p=0,86$ dla porównania DAP vs EMP).

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 200.

Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych dla KAN

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mg/dl]	48 tyg.	104,6 (39,1)	99,0 (37,7)	29	5,6 (19,33)	NIE p=0,13

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 201.

Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych dla DAP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	DAP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mg/dl]	48 tyg.	93,9 (34,6)	86,1 (28,9)	65	7,8 (28,33)	TAK p=0,03

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 202.

Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych dla EMP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mg/dl]	48 tyg.	104,1 (35,1)	85,6 (44,2)	27	18,5 (50,87)	NIE p=0,07

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

13.13.6.9. Współistniejące leczenie przeciwcukrzycowe

Przed rozpoczęciem stosowania SGLT-2 97,3% chorych leczono ≥ 1 lekiem obniżającym stężenie glukozy. Najczęściej stosowano metforminę (>85% chorych) oraz pochodne sulfonilomocznika (ok. 50% chorych) we wszystkich trzech analizowanych grupach.

W czasie 48 tyg. badania częstość stosowania metforminy wzrosła we wszystkich grupach: z 85,4% do 100% w grupie KAN, z 89,5% do 96,9% w grupie DAP oraz z 90,3% do 92,6% w grupie EMP. Wzrost częstości stosowania raportowano również w przypadku pochodnych sulfonilomocznika: z 39,0% do 51,7% w grupie KAN, z 35,5% do 47,7% w grupie DAP oraz z 35,5% do 48,1% w grupie EMP.

Na początku badania około 96% chorych przyjmowało 3 leki przeciwcukrzycowe w celu uzyskania optymalnej kontroli glikemii. Po 48 tygodniach stosowania SGLT-2 liczba jednocześnie przyjmowanych leków przeciwcukrzycowych zmniejszyła się z 3. do 2. u 70,7%, 81,6% i 87,1% chorych, odpowiednio u chorych z grupy KAN, DAP, EMP.

Jak wskazali autorzy publikacji w czasie 48 tygodni, liczba chorych, którym podawano jednocześnie gliptyny, zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowych zarówno w grupie KAN ($p=0,005$), jak i DAP ($p=0,03$).

Nie odnotowano znaczących statystycznie różnic wewnątrz grup i w ramach porównań międzygrupowych w odniesieniu do pozostałych leków.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 203.
Częstość stosowania współistniejącego leczenia przeciwcukrzycowego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg		DAP 10 mg		EMP 10 mg	
			n (%)*	N	n (%)*	N	n (%)*	N
Współistniejące leczenie przeciwcukrzycowe								
Baruah 2019	Metformina	48 tyg.	29 (100,0)	29	63 (96,9)	65	25 (92,6)	27
	Pochodne sulfonylomocznika		15 (51,7)		31 (47,7)		13 (48,1)	

*n obliczono na podstawie % podanych w publikacji, następnie ponownie przeliczono %

Tabela 204.
Częstość zmniejszenia liczby stosowanych leków przeciwcukrzycowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg		DAP 10 mg		EMP 10 mg	
			n (%)*	N	n (%)*	N	n (%)*	N
Zmniejszenie liczby stosowanych leków przeciwcukrzycowych								
Baruah 2019	Zmniejszenie liczby jednocześnie stosowanych leków przeciwcukrzycowych z 3 do 2	48 tyg.	b/d (70,7)	29	b/d (81,6)	65	b/d (87,1)	27

* odstąpiono od samodzielnego przeliczania wartości n ze względu na różnice między obliczonymi wartościami %, a podanymi przez autorów publikacji

13.13.6.10. Wpływ leczenia na insulinoterapię

Na początku badania 29,3%, 36,8% i 48,4% chorych przyjmowało insulinę. W okresie 48 tygodni odsetek tych chorych zmniejszył się do 17,1%, 27,6% oraz 38,7% odpowiednio w grupie DAP, KAN i EMP. Różnice w grupach w porównaniu z wartościami początkowymi nie były istotne statystycznie. Zaobserwowano natomiast znaczące statystycznie różnice dla skorygowanej średniej różnicy między dwiema grupami terapeutycznymi KAN vs DAP ($p=0,04$) oraz DAP vs EMP ($p<0,0001$).

Na początku badania 37,2% chorych otrzymywało insulinę w monoterapii lub w terapii skojarzonej, ze średnimi dawkami wynoszącymi odpowiednio: 32,6 j./dobę, 50,8 j./dobę oraz 52,2 j./dobę, odpowiednio w grupach KAN, DAP i EMP. W czasie 48 tyg. grupie KAN średnia dawka insuliny wzrosła do 44,0 j./dobę, podczas gdy w grupach DAP oraz EMP uległa zmniejszeniu do odpowiednio 45,1 j./dobę oraz 43,3 j./dobę.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 205.

Częstość stosowania insuliny jako leczenia wspomagającego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg		DAP 10 mg		EMP 10 mg	
			n (%)*	N	n (%)*	N	n (%)*	N
Stosowanie insuliny								
<i>Baruah 2019</i>	Częstość stosowania insuliny	48 tyg.	b/d (17,1)	29	b/d (27,6)	65	b/d (38,7)	27

* odstąpiono od samodzielnego przeliczania wartości n ze względu na różnice między obliczonymi wartościami %, a podanymi przez autorów publikacji

Tabela 206.

Zmiana dawki insuliny względem wartości początkowych dla KAN

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg			MD (SD)*	IS
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana dawki insuliny względem wartości początkowych [j./dobę]	48 tyg.	32,6 (b/d)	44,0 (b/d)	29	-11,4 (b/d)	n/o

*obliczone samodzielnie

Tabela 207.

Zmiana dawki insuliny względem wartości początkowych dla DAP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	DAP 10 mg			MD (SD)*	IS
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana dawki insuliny względem wartości początkowych [j./dobę]	48 tyg.	50,8 (b/d)	45,1 (b/d)	65	5,7 (b/d)	n/o

*obliczone samodzielnie

Tabela 208.

Zmiana dawki insuliny względem wartości początkowych dla EMP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMP 10 mg			MD (SD)*	IS
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana dawki insuliny względem wartości początkowych [j./dobę]	48 tyg.	52,2 (b/d)	43,3 (b/d)	27	8,9 (b/d)	n/o

*obliczone samodzielnie

13.13.6. Ocena skuteczności KAN vs EMP, DAP, REM na podstawie wyników badania *Bhosle 2022*

Ocenę skuteczności inhibitorów SGLT-2: kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny oraz remogliflozyny⁹³ przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodni na podstawie wyników badania *Bhosle 2022*.

Wyniki przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

- zmiana stężenie HbA_{1c};
- zmiana stężenie FBG i PPG;
- masa ciała;
- parametry dotyczące ciśnienia krwi.

Dla par do porównań wewnątrzgrupowych zastosowano test t (przed i po terapii). Do porównań międzygrupowych zastosowano test ANOVA, a porównania dwóch grup dokonano za pomocą testu *post hoc* LSD. Poziom istotności statystycznej dla porównań między poszczególnymi lekami wynosi $p < 0,05$. Natomiast jako poziom istotności statystycznej dla porównań zmiany względem wartości początkowej autorzy publikacji wskazali $p < 0,001$.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

13.13.6.1. Stężenie HbA_{1c}

We wszystkich grupach chorych leczonych inhibitorami SGLT-2 (KAN, EMP, DAP, REM) zaobserwowano obniżenie stężenia HbA_{1c} w 24 tygodniu w porównaniu do stężenia HbA_{1c} w 12 tygodniu badania.

Różnice między poszczególnymi lekami z grupy SGLT-2 nie były istotne statystycznie zarówno w 12., jak i 24. tygodniu badania.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

⁹³ Remogliflozyna, lek nie jest obecnie refundowany w Polsce

Tabela 209.
Stężenie HbA_{1c} w 12. i 24. tyg. badania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN		EMP		DAP		REM		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Stężenie HbA _{1c}											
<i>Bhosle 2022</i>	Stężenie HbA _{1c} [%]	12 tyg.	10,23 (1,62)	120	10,31 (1,68)	120	10,83 (1,75)	120	10,3 (1,52)	120	NIE p=0,747
		24 tyg.	8,62 (1,57)		8,73 (1,70)		8,76 (1,67)		8,81 (1,74)		NIE p=0,837

*wartość podana przez autorów publikacji

Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych

Bezwzględna średnia zmiana stężenia HbA_{1c} w 24 tyg. leczenia dla wszystkich rozpatrywanych inhibitorów SGLT-2 (KAN, EMP, DAP, REM) była istotna statystycznie względem wartości początkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 210.
Zmiana stężenia HbA_{1c} w 24. tygodniu badania względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN			EMP			DAP			REM		
			Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych														
<i>Bhosle 2022</i>	Zmiana stężenia HbA_{1c} [%]	24 tyg.	3,08	120	TAK (p<0,001*)	2,87	120	TAK (p<0,001*)	2,74	120	TAK (p<0,001*)	2,79	120	TAK (p<0,001*)

*wartość podana przez autorów publikacji

13.13.6.2. Stężenie glukozy we krwi na czczo i po posiłku

We wszystkich grupach leczonych inhibitorami SGLT-2 (KAN, EMP, DAP, REM) zaobserwowano obniżenie stężenia glukozy we krwi, zarówno na czczo, jak i po posiłku w 24 tygodniu w porównaniu do stężenia w 12 tygodniu badania. Różnice FBG i PPG między poszczególnymi lekami z grupy SGLT-2 nie były istotne statystycznie zarówno w 12., jak i 24. tygodniu badania.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 211.
Stężenie glukozy we krwi na czczo i po posiłku w 12. i 24. tygodniu badania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN		EMP		DAP		REM		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Poziom glukozy we krwi na czczo											
<i>Bhosle 2022</i>	FBG [mg%]	12 tyg.	164,11 (25,14)	120	161,62 (23,77)	120	167,50 (30,32)	120	167,31 (29,90)	120	NIE p=0,291
		24 tyg.	140,32 (24,99)		139,77 (24,71)		143,82 (36,51)		148,31 (29,72)		NIE p=0,095
Poziom glukozy we krwi po posiłku											
<i>Bhosle 2022</i>	PPG [mg%]	12 tyg.	246,41 (65,92)	120	245,62 (66,18)	120	248,63 (65,72)	120	246,37 (65,90)	120	NIE p=0,987
		24 tyg.	205,94 (70,31)		203,71 (68,65)		205,44 (70,32)		206,8 (70,27)		NIE p=0,988

*wartość podana przez autorów publikacji

Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo i po posiłku względem wartości początkowych

Bezwzględna średnia zmiana stężenia glukozy we krwi, zarówno na czczo, jak i po posiłku w 24 tyg. leczenia dla wszystkich rozpatrywanych inhibitorów SGLT-2 (KAN, EMP, DAP, REM) była istotna statystycznie względem wartości początkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 212.

Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo i po posiłku w 24. tygodniu badania względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN			EMP			DAP			REM		
			Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*
Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo względem wartości początkowych														
<i>Bhosle 2022</i>	Zmiana FBG [mg%]	24 tyg.	55,62	120	TAK (p<0,001*)	54,16	120	TAK (p<0,001*)	54,79	120	TAK (p<0,001*)	52,12	120	TAK (p<0,001*)
Zmiana stężenia glukozy we krwi po posiłku względem wartości początkowych														
<i>Bhosle 2022</i>	Zmiana PPG [mg%]	24 tyg.	85,43	120	TAK (p<0,001*)	84,01	120	TAK (p<0,001*)	83,79	120	TAK (p<0,001*)	81,11	120	TAK (p<0,001*)

*wartość podana przez autorów publikacji

13.13.6.3. Masa ciała

We wszystkich grupach leczonych inhibitorami SGLT-2 (KAN, EMP, DAP, REM) zaobserwowano obniżenie masy ciała w 24 tygodniu w porównaniu do masy ciała w 12 tygodniu badania. Różnice między poszczególnymi lekami z grupy SGLT-2 nie były istotne statystycznie zarówno w 12., jak i 24. tygodniu badania.

Tabela 213.
Masa ciała w 12. i 24. tygodniu badania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN		EMP		DAP		REM		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Masa ciała											
<i>Bhosle 2022</i>	Masa ciała [kg]	12 tyg.	70,43 (14,52)	120	71,24 (14,54)	120	69,13 (13,82)	120	70,24 (14,48)	120	NIE p=0,724
		24 tyg.	68,22 (13,87)		68,43 (13,78)		67,62 (12,34)		69,23 (13,38)		NIE p=0,828

*wartość podana przez autorów publikacji

Zmiana wartości masy ciała względem wartości początkowych

We wszystkich grupach leczonych inhibitorami SGLT-2 (KAN, EMP, DAP, REM) bezwzględna średnia zmiana wartości masy ciała w 24 tyg. leczenia była korzystna względem wartości początkowych. Różnice nie były istotne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 214.
Zmiana masy ciała w 24. tygodniu badania względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN			EMP			DAP			REM		
			Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*
Zmiana wartości masy ciała względem wartości początkowych														
<i>Bhosle 2022</i>	Zmiana wartości masy ciała [kg]	12 tyg.	4,59	120	TAK (p=0,0035*)	4,69	120	TAK (p=0,0073*)	4,20	120	TAK (p=0,0084*)	3,51	120	TAK (p=0,0412*)

*wartość podana przez autorów publikacji

13.13.6.4. Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi

We wszystkich grupach leczonych inhibitorami SGLT-2 (KAN, EMP, DAP, REM) zaobserwowano obniżenie wartości skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi w 24 tygodniu w porównaniu do stężenia w 12 tygodniu badania. Różnice między poszczególnymi lekami z grupy SGLT-2 nie były istotne statystycznie w 12. oraz 24. tygodniu badania, zarówno w przypadku skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 215.

Wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w 12. i 24. tygodniu badania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN		EMP		DAP		REM		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
<i>Bhosle 2022</i>	Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	12 tyg.	136,90 (7,46)	120	137,44 (6,40)	120	136,63 (5,66)	120	136,0 (6,67)	120	NIE p=0,345
		24 tyg.	134,71 (8,35)		135,21 (6,64)		134,94 (6,38)		134,82 (7,32)		NIE p=0,863
<i>Bhosle 2022</i>	Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	12 tyg.	88,14 (6,06)	120	86,01 (5,92)	120	86,34 (8,35)	120	86,23 (8,09)	120	NIE p=0,084
		24 tyg.	86,61 (6,14)		85,22 (4,85)		85,11 (8,56)		85,32 (8,96)		NIE p=0,343

*wartość podana przez autorów publikacji

Zmiana wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych

Bezwzględna średnia zmiana wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w 24 tyg. leczenia dla wszystkich rozpatrywanych inhibitorów SGLT-2 (KAN, EMP, DAP, REM) była istotna statystycznie względem wartości początkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 216.

Zmiana wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w 24. tygodniu badania względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN			EMP			DAP			REM		
			Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*	Średnia	N	IS*
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych														
<i>Bhosle 2022</i>	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi [mm Hg]	24 tyg.	4,10	120	TAK (p<0,001*)	4,11	120	TAK (p<0,001*)	4,17	120	TAK (p<0,001*)	4,12	120	TAK (p<0,001*)
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych														
<i>Bhosle 2022</i>	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi [mm Hg]	24 tyg.	2,70	120	TAK (p<0,001*)	2,41	120	TAK (p<0,001*)	2,42	120	TAK (p<0,001*)	2,32	120	TAK (p<0,001*)

*wartość podana przez autorów publikacji

13.13.7. Ocena skuteczności KAN vs DAP na podstawie wyników badania *Blonde 2018*

Wyniki dla porównania KAN w dawce 300 mg vs DAP 10 mg opracowano na podstawie danych z publikacji *Blonde 2018*.

Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Analizy pierwotne przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej jako wszyscy chorzy, u których rozpoczęto leczenie w momencie indeksowania niezależnie od jakichkolwiek zmian w leczeniu po dacie indeksowania. Natomiast analizę wrażliwości przeprowadzono dla populacji w czasie leczenia (ang. *on-treatment approach*), która obejmowała kwalifikujących się chorych, u których nie nastąpiła zmiana leczenia po dacie indeksowania (przerwanie leczenia⁹⁴, zmiana leczenia lub dodanie leku).

W ramach porównawczej oceny skuteczności KAN vs DAP przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych:

- stężenie HbA_{1c};
- przestrzeganie zaleceń.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

13.13.7.1. Stężenie HbA_{1c}

Średnie stężenie HbA_{1c} w 6. miesiącu

W badaniu *Blonde 2018* drugorzędowym punktem końcowym była bezwzględna zmiana stężenia HbA_{1c} po 6 miesiącach obserwacji.

W populacji ITT średnie wartości stężenia HbA_{1c} były niższe w grupie KAN 300 mg w porównaniu z grupą DAP 10 mg. Zbieżne wyniki zaobserwowano również w przypadku

⁹⁴ Przerwanie leczenia definiowano jako brak wydania leku indeksowego po upływie dopuszczalnej przerwy wynoszącej 90 dni. Zmianę leczenia definiowano jako wydanie recepty na nowe leki przeciwhiperlikemiczne (w tym inny lek indeksowy) lub inną dawkę leku indeksowego w czasie 30 dni przed i 90 dni po przerwaniu leczenia.

populacji chorych *on-treatment*. Różnice między grupami w przypadku obu analizowanych populacji były istotne statystycznie na korzyść KAN.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 217.
Średnie stężenie HbA_{1c} w 6. miesiącu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 300 mg		DAP 10 mg		MD (95% CI)*	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja ITT								
<i>Blonde 2018</i>	Średnie stężenie HbA_{1c} w 6. mies. [%]	6 mies.	7,57 (1,25)	558	7,85 (1,35)	558	-0,28 (-0,44; -0,13)	TAK p=0,0003
Populacja on-treatment								
<i>Blonde 2018</i>	Średnie stężenie HbA_{1c} w 6. mies. [%]	6 mies.	7,45 (1,15)	443	7,82 (1,32)	413	-0,36 (-0,53; -0,20)	TAK p<0,0001

* wartość/informacja przedstawiona przez autorów badania

Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych

W populacji ITT średnie stężenie HbA_{1c} uległo obniżeniu w stosunku do wartości początkowej o 1,17% w kohorcie KAN 300 mg i o 0,91% w kohorcie DAP 10 mg. Różnica między grupami wynosiła -0,26%. Różnica była istotna statystycznie na korzyść KAN (p=0,0049).

Również w przypadku populacji *on-treatment* średnie stężenie HbA_{1c} uległo obniżeniu w stosunku do wartości początkowej o 1,26% w kohorcie KAN 300 mg oraz o 0,95% w kohorcie DAP 10 mg. Różnica między grupami wynosiła -0,31% i była znamienna statystycznie na korzyść badanej interwencji (p=0,0050).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

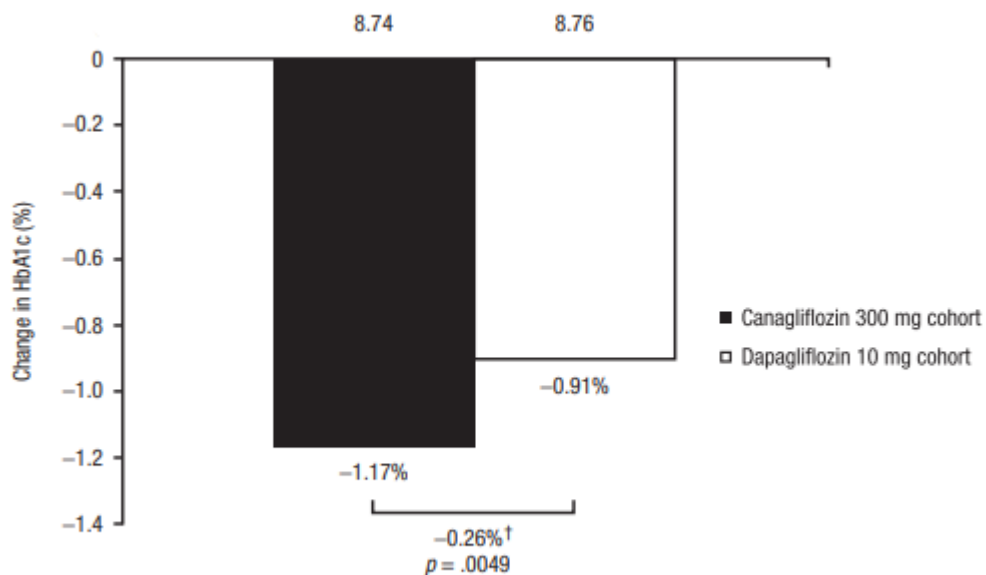
Tabela 218.
Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 300 mg		DAP 10 mg		MD (95% CI)*	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja ITT								
<i>Blonde 2018</i>	Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych [%]	6 mies.	-1,17 (b/d)	558	-0,91 (b/d)	558	-0,26 (b/d)	TAK p=0,0049
Populacja on-treatment								
<i>Blonde 2018</i>	Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych [%]	6 mies.	-1,26 (b/d)	443	-0,95 (b/d)	413	-0,31 (b/d)	TAK p=0,0050

*wartość/informacja przedstawiona przez autorów badania

Rysunek 11.

Średnia zmiana stężenia HbA_{1c} po 6 miesiącach od daty indeksowania, populacja ITT

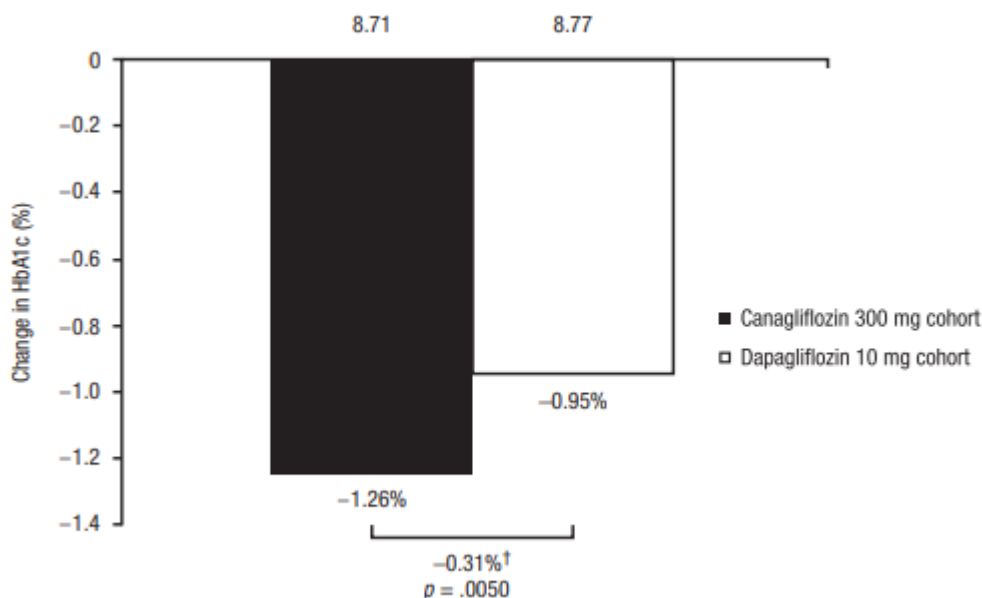


Źródło: Blonde 2018

[†]za istotne statystycznie uznawano p<0,05

Rysunek 12.

Średnia zmiana stężenia HbA_{1c} po 6 miesiącach od daty indeksowania, populacja on-treatment



Źródło: *Blonde 2018*

[†]za istotne statystycznie uznawano p<0,05

Określone stężenie HbA_{1c}

W badaniu *Blonde 2018* pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania stężenia HbA_{1c} <8,0% (cel HEDIS) po 6 miesiącach obserwacji. Drugorzędowymi punktami końcowymi była natomiast częstość obserwowania stężenia HbA_{1c} <7,0% (cel ADA) oraz stężenia HbA_{1c} >9,0% (HEDIS, słaba kontrola).

W populacji ITT po 6 miesiącach od daty indeksowania istotnie statystycznie częściej raportowano stężenie HbA_{1c} <8,0% oraz HbA_{1c} <7,0% w grupie KAN 300 mg w porównaniu z grupą DAP 10 mg. Stężenie HbA_{1c} >9,0% (słaba kontrola) raportowano z podobną częstością w obu analizowanych grupach. Wynik nie był istotny statystycznie.

Również w przypadku populacji *on-treatment* po 6 miesiącach od daty indeksowania istotnie statystycznie częściej raportowano stężenie HbA_{1c} <8,0% oraz HbA_{1c} <7,0% w grupie KAN 300 mg w porównaniu z grupą DAP 10 mg. Stężenie HbA_{1c} >9,0% (słaba kontrola)

raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAN 300 mg w porównaniu z grupą DAP 10 mg.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na wykresach przedstawionych poniżej.

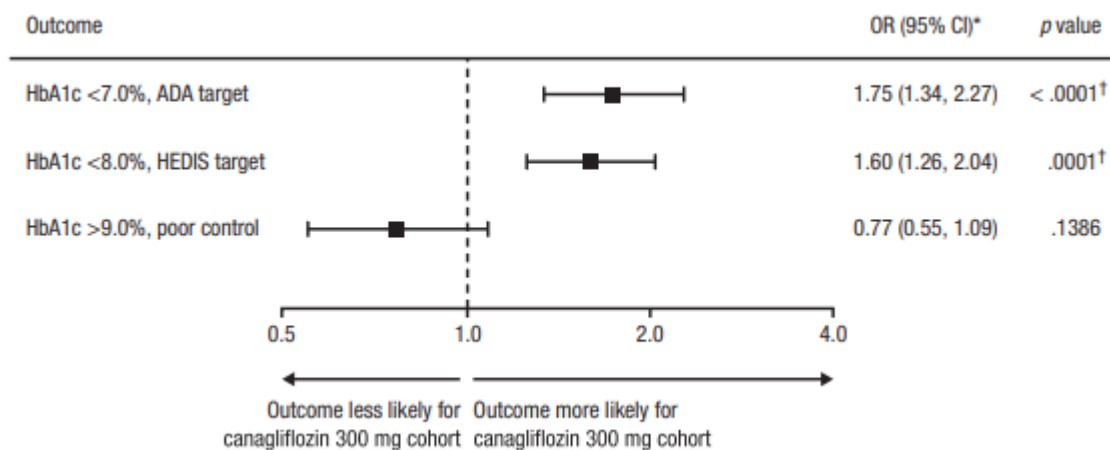
Tabela 219.
Częstość występowania określonego stężenia HbA_{1c}

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 300 mg		DAP 10 mg		OR (95% CI)**	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS**
			n (%)*	N	n (%)*	N				
Populacja ITT										
<i>Blonde 2018</i>	HbA_{1c} <7%	6 mies.	205 (36,7)	558	140 (25,1)	558	1,75 (1,34; 2,27)	n/o	n/o	TAK p<0,0001
	HbA_{1c} <8% (dobra kontrola)		395 (70,8)		330 (59,1)		1,60 (1,26; 2,04)	n/o	n/o	TAK p=0,0001
	HbA_{1c} >9% (słaba kontrola)		67 (12,0)		84 (15,1)		0,77 (0,55; 1,09)	n/o	n/o	NIE p=0,1386
Populacja on-treatment										
<i>Blonde 2018</i>	HbA_{1c} <7%	6 mies.	170 (38,4)	443	104 (25,2)	413	1,98 (1,40; 2,80)	n/o	n/o	TAK p=0,0001
	HbA_{1c} <8% (dobra kontrola)		331 (74,7)		247 (59,8)		2,10 (1,50; 2,93)	n/o	n/o	TAK p<0,0001
	HbA_{1c} >9% (słaba kontrola)		42 (9,5)		60 (14,5)		0,56 (0,34; 0,91)	n/o	n/o	TAK p=0,0185

*wartość n obliczona na podstawie % podanych w publikacji, następnie ponownie przeliczono %

** wartość/informacja przedstawiona przez autorów badania

Rysunek 13.
Występowanie określonego stężenia HbA_{1c}, populacja ITT

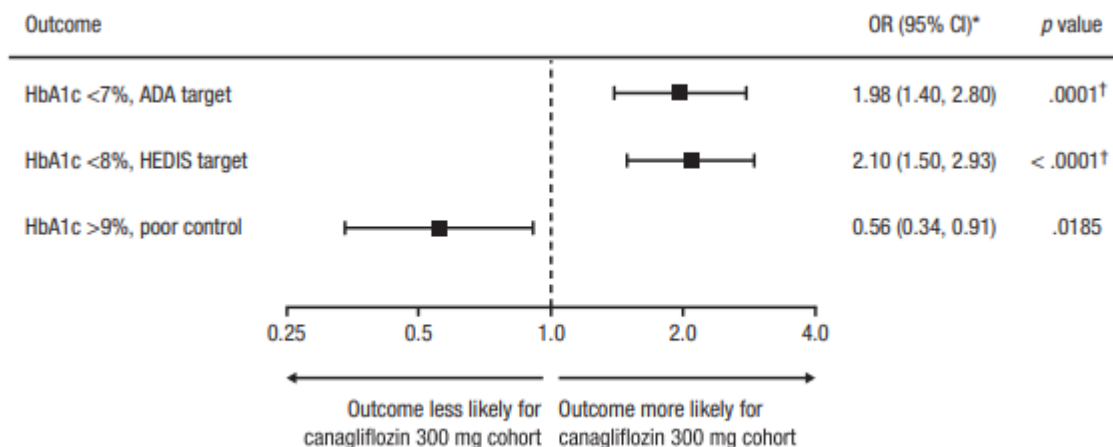


Źródło: *Blonde 2018*

[†]za istotne statystycznie uznawano $p < 0,05$

* DAP 10 mg stanowi interwencję referencyjną

Rysunek 14.
Występowanie określonego stężenia HbA_{1c}, populacja on-treatment



Źródło: *Blonde 2018*

[†]za istotne statystycznie uznawano $p < 0,05$

* DAP 10 mg stanowi interwencję referencyjną

13.13.7.2. Przestrzeganie zaleceń

Przestrzeganie zaleceń mierzono za pomocą wskaźnika posiadania leku (MPR, ang. *medication possession ratio*) definiowanego jako suma dni posiadania leku ze wszystkich recept aptecznych w okresie indeksowym i po dacie indeksowania podzielona przez liczbę dni obserwacji po dacie indeksowania, a także częstość dni objętych leczeniem (PDC, ang. *proportion of days covered*) definiowanego jako liczba dni objętych receptami aptecznymi dotyczącymi leku indeksowego podzielona przez liczbę dni obserwacji po dacie indeksowania.

Raportowano również wyniki dla prawdopodobieństwa przerwania lub zmiany leczenia oraz dodania kolejnej terapii przeciwhiperglikemicznej.

Analizy przeprowadzono dla populacji ITT.

Wskaźnik posiadania leku (MPR) oraz częstość dni objętych leczeniem (PDC)

W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, nie raportowano istotnej statystycznie różnicy w średnim wyniku MPR między grupami KAN 300 mg i DAP 10 mg, przy czym odpowiednio u 83,3% i 78,5% chorych raportowano MPR $\geq 80\%$. Natomiast w przypadku średniej wartości PDC obserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść KAN w porównaniu z DAP. Wynik PDC $\geq 80\%$ raportowano u 58,1% i 41,0% chorych odpowiednio w grupie KAN 300 mg i DAP 10 mg.

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na wykresach przedstawionych poniżej.

Tabela 220.
Średni wynik MPR i PDC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 300 mg		DAP 10 mg		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja ITT								
<i>Blonde 2018</i>	MPR	6 mies.	0,91 (0,14)	558	0,89 (0,14)	558	n/o	NIE p=0,0879
	PDC		0,74 (0,26)	558	0,65 (0,28)	558	n/o	TAK p<0,0001

*wartość/informacja przedstawiona przez autorów badania

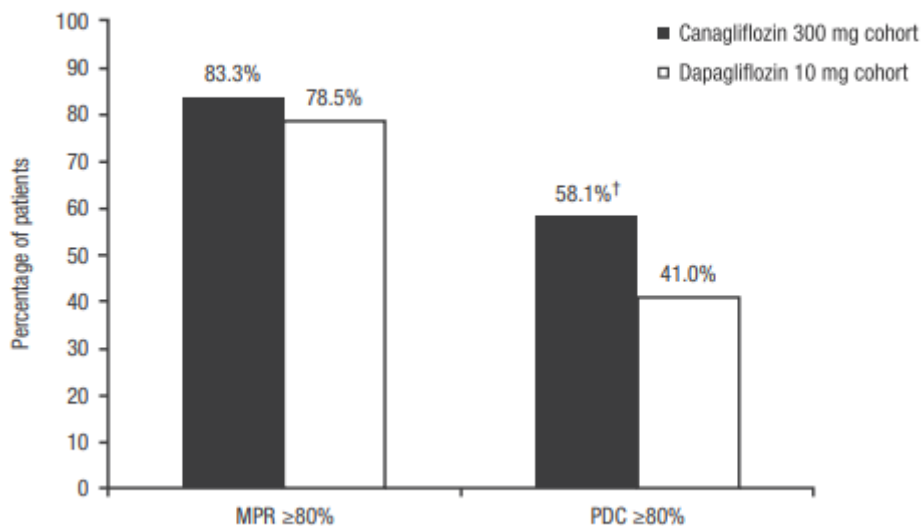
Tabela 221.
Częstość występowania MPR i PDC

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 300 mg		DAP 10 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS**
			n (%)*	N	n (%)*	N				
Populacja ITT										
<i>Blonde 2018</i>	MPR ≥80%	6 mies.	465 (83,3)	558	438 (78,5)	558	n/o	n/o	n/o	NIE
	PDC ≥80%		324 (58,1)	558	229 (41,0)	558	n/o	n/o	n/o	TAK p<0,05

* wartość n obliczona na podstawie % podanych w publikacji, następnie ponownie przeliczono %

**wartość/informacja przedstawiona przez autorów badania

Rysunek 15.
Przestrzeganie zaleceń (definiowane jako MPR/PDC $\geq 80\%$) po 6 miesiącach od daty indeksowania



Źródło: Blonde 2018

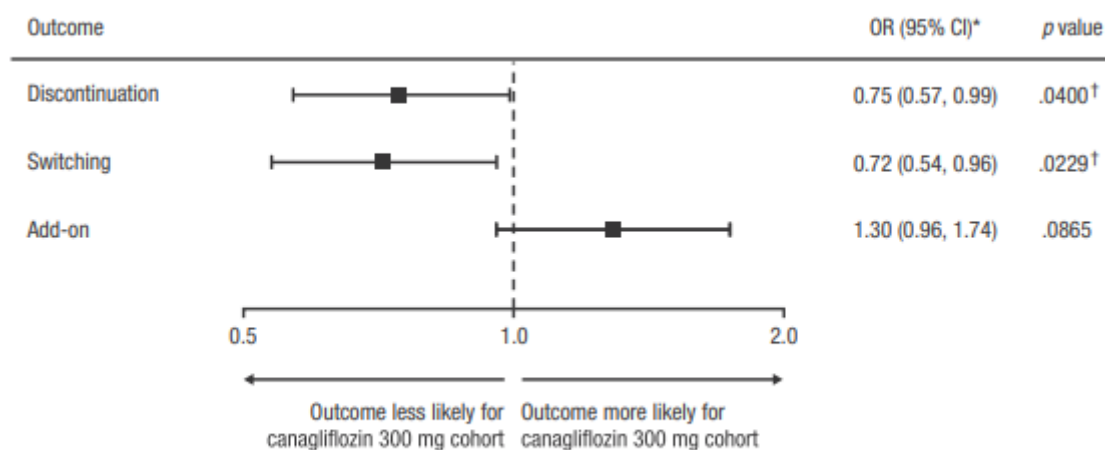
†za istotne statystycznie uznawano $p < 0,05$

Przerwanie leczenia, zmiana leczenia oraz dodanie kolejnej terapii przeciwhiperglykemicznej

Prawdopodobieństwo przerwania lub zmiany leczenia było znamienne statystycznie niższe w grupie KAN 300 mg w porównaniu z grupą DAP 10 mg, podczas gdy prawdopodobieństwo dodania kolejnej terapii przeciwhiperglykemicznej było podobne między analizowanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 16.
Przerwanie leczenia, zmiana leczenia oraz dodanie kolejnej terapii



Źródło: *Blonde 2018*

[†]za istotne statystycznie uznawano $p < 0,05$

* DAP 10 mg stanowi interwencję referencyjną

13.13.8. Ocena bezpieczeństwa KAN vs EMP, DAP, REM na podstawie wyników badania *Baruah 2019*

Wyniki bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2: kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny opracowano na podstawie danych z publikacji *Baruah 2019*.

Mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 48 (35; 64) tygodni.

W ramach oceny skuteczności inhibitorów SGLT-2 przedstawiono dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane;
- epizody hipoglikemii;
- zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych.

Profil bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 podsumowano na podstawie częstości zdarzeń niepożądanych, epizodów hipoglikemii oraz wartości parametrów laboratoryjnych zaobserwowanych w przypadku każdego inhibitora SGLT-2 na początku badania oraz na ostatniej wizycie kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

13.13.8.1. Zdarzenia niepożądane

Wszystkie trzy inhibitory SGLT-2 były dobrze tolerowane, a większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie i ulegała samoograniczeniu.

Jak wskazali autorzy publikacji najczęstszymi odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia dróg rodnych, zakażenia dróg moczowych, niedociśnienie, wielomocz, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odwodnienie, osłabienie i bóle mięśni. Łącznie odnotowano 3 złamania kości, w tym dwa w grupie KAN (złamanie żebra i kości piszczelowej wtórne, odpowiednio w wyniku wypadku drogowego i urazu) oraz 1 w grupie DAP (złamanie lewej ręki w wyniku wypadku drogowego).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 222.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla inhibitorów SGLT-2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	KAN 100 mg*			DAP 10 mg*			EMP 10 mg*		
		Początek badania	Ostatnia wizyta (35-64 tyg.)	N	Początek badania	Ostatnia wizyta (35-64 tyg.)	N	Początek badania	Ostatnia wizyta (35-64 tyg.)	N
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Baruah 2019</i>	Zakażenie dróg rodnych	3 (7,3)	2 (4,9)	41	2 (2,6)	5 (6,6)	76	1 (3,2)	1 (3,2)	31
Zaburzenia naczyniowe										
<i>Baruah 2019</i>	Niedociśnienie tętnicze	0 (0,0)	1 (2,4)	41	0 (0,0)	1 (1,3)	76	0 (0,0)	0 (0,0)	31
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Baruah 2019</i>	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	0 (0,0)	2 (4,9)	41	0 (0,0)	2 (2,6)	76	0 (0,0)	0 (0,0)	31
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>Baruah 2019</i>	Oslabienie (ang. weakness)	0 (0,0)	1 (2,4)	41	0 (0,0)	1 (1,3)	76	0 (0,0)	0 (0,0)	31

*n obliczono na podstawie % podanych w publikacji, następnie ponownie przeliczono %, rozbieżności wynikają prawdopodobnie z przyjętego zaokrąglenia

13.13.8.2. Epizody hipoglikemii

Epizody hipoglikemii na początku badania raportowano jedynie w grupie DAP. Częstość występowania epizodów hipoglikemii raportowanych na ostatniej wizycie oceniającej (35-64 tygodnie) uległa zwiększeniu w porównaniu z wartościami początkowymi we wszystkich analizowanych grupach.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 223.
Częstość występowania epizodów hipoglikemii dla inhibitorów SGLT-2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	KAN 100 mg			DAP 10 mg			EMP 10 mg		
		Początek badania	Ostatnia wizyta (35-64 tyg.)	N	Początek badania	Ostatnia wizyta (35-64 tyg.)	N	Początek badania	Ostatnia wizyta (35-64 tyg.)	N
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>Baruah 2019</i>	Hipoglikemia	0 (0,0)	b/d (2,4)	41	b/d (7,9)	b/d (9,2)	76	0 (0,0)	b/d (6,4)	31

13.13.8.3. Ocena parametrów laboratoryjnych

We wszystkich analizowanych grupach średnia wartość eGFR uległa poprawie w porównaniu z wartościami początkowymi.

W 48. tygodniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami terapeutycznymi ($p=0,95$ dla porównania KAN vs DAP, $p=0,98$ dla porównania KAN vs EMP oraz $p=0,97$ dla porównania DAP vs EMP).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 224.
Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych dla KAN

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana eGFR względem wartości początkowych [ml/min/1,73 m ²]	48 tyg.	106,1 (b/d)	110,6 (b/d)	41	4,5 (b/d)	n/o

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 225.
Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych dla DAP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	DAP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana eGFR względem wartości początkowych [ml/min/1,73 m ²]	48 tyg.	98,3 (b/d)	101,2 (b/d)	76	2,9 (b/d)	n/o

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

Tabela 226.
Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych dla EMP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	EMP 10 mg			MD (SD)*	IS**
			Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N		
<i>Baruah 2019</i>	Zmiana eGFR względem wartości początkowych [ml/min/1,73 m ²]	48 tyg.	103,7 (b/d)	111,1 (b/d)	31	7,4 (b/d)	n/o

*obliczone samodzielnie

**wartość wskazana przez autorów publikacji

13.13.9. Ocena bezpieczeństwa KAN vs EMP, DAP, REM na podstawie wyników badania *Bhosle 2022*

Wyniki bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2: kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny oraz remogliflozyny opracowano na podstawie danych z publikacji *Bhosle 2022*.

W ramach oceny skuteczności inhibitorów SGLT-2 przedstawiono wyniki dla najczęstszych zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

13.13.9.1. Zdarzenia niepożądane

Wszystkie inhibitory SGLT-2 były dobrze tolerowane.

Jak wskazali autorzy publikacji najczęstszymi odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia dróg moczowych oraz zakażenia grzybicze dróg rodnych, które wystąpiły odpowiednio u 2,1% i 1,0% chorych spośród wszystkich uczestników badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 227.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla inhibitorów SGLT-2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	KAN		EMP		DAP		REM	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Bhosle 2022</i>	Zakażenie grzybicze narządów płciowych	24 tyg.	2 (1,7)	120	1 (0,8)	120	1 (0,8)	120	1 (0,8)	120
<i>Bhosle 2022</i>	Zakażenie dróg moczowych	24 tyg.	3 (2,5)		3 (2,5)		2 (1,7)		2 (1,7)	

13.13.10. Podsumowanie

13.13.10.1. Ocena skuteczności

Ocena skuteczności – porównanie KAN z innymi inhibitorami SGLT-2

W badaniu *Baruah 2019* wykazano porównywalną skuteczność badanych inhibitorów SGLT-2 (KAN, DAP, EMP). Po 48 tygodniach leczenia we wszystkich trzech badanych grupach wykazano istotną statystycznie redukcję stężenia **FPG** i **PPG** oraz **masy ciała** względem wartości początkowych.

Największą redukcję średniego stężenia **HbA_{1c}** względem wartości początkowych odnotowano w grupie KAN. Różnice względem wartości początkowych były istotne statystycznie dla KAN i DAP, natomiast nieistotne statystycznie dla EMP.

W 48. tygodniu we wszystkich analizowanych grupach raportowano zmniejszenie średniej wartości ciśnienia krwi oraz średniego stężenia LDL w porównaniu z wartościami początkowymi. Zmiana średniego stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych była istotna statystycznie jedynie w przypadku DAP. W grupie KAN różnica w porównaniu z wartościami początkowymi, zarówno dla ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego nie była znamienna statystycznie. W grupie DAP różnice w porównaniu z wartościami początkowymi dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego były istotne statystycznie. Natomiast w przypadku grupy EMP istotną statystycznie różnicę w porównaniu z wartościami początkowymi raportowano dla rozkurczowego ciśnienia krwi.

W 48. tygodniu badania nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami terapeutycznymi w przypadku zmiany stężenia HbA_{1c}, FPG, PPG, zmiany masy ciała, BMI, obwodu talii, zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz cholesterolu LDL.

W 48. tygodniu stosowania inhibitorów SGLT-2 odsetek chorych leczonych lekami przeciwnadciśnieniowymi zmniejszył się w grupie KAN oraz wzrósł w grupach DAP i EMP, natomiast we wszystkich badanych grupach zmniejszyła się liczba jednocześnie przyjmowanych leków przeciwcukrzycowych.

Ponadto, u chorych którzy przerwali leczenie raportowano wyższe średnie stężenie HbA_{1c}, FPG, PPG w porównaniu z wartościami u chorych, którzy stosowali inhibitory SGLT-2 do końca badania.

W badaniu *Bhosle 2022* wykazano porównywalną skuteczność badanych inhibitorów SGLT-2 (KAN, EMP, DAP, REM). W 24. tygodniu leczenia we wszystkich czterech badanych grupach wykazano znaczną redukcję stężenia HbA_{1c}, stężenia **glukozy** we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłku oraz zmianę wartości **skurczowego i rozkurczowego ciśnienia** krwi względem wartości początkowych. Różnice między inhibitorami SGLT2 w ww. punktach końcowych nie były znamienne statystycznie.

W badaniu *Blonde 2018* średnie stężenie HbA_{1c} w 6 mies. badania było niższe w grupie KAN, niż w grupie DAP. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAN. Również różnica między grupami w zmianie średniego stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych była znamienna statystycznie na korzyść KAN.

Istotnie statystycznie częściej raportowano stężenie HbA_{1c} <8,0% oraz HbA_{1c} <7,0% w grupie KAN 300 mg w porównaniu z grupą DAP 10 mg. Natomiast stężenie HbA_{1c} >9,0% raportowano z podobną częstością w obu analizowanych grupach w przypadku populacji ITT oraz istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAN w przypadku populacji *on-treatment*.

13.13.10.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa – porównanie KAN z innymi inhibitorami SGLT-2

W badaniu *Baruah 2019* wykazano podobne bezpieczeństwo badanych inhibitorów SGLT-2 (KAN, DAP, EMP). Wszystkie trzy leki były dobrze tolerowane, a większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie i ulegała samoograniczeniu.

Do najczęstszych **zdarzeń niepożądanych** należały zakażenia dróg rodnych, zakażenia dróg moczowych, niedociśnienie, wielomocz, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odwodnienie, osłabienie i bóle mięśni. Łącznie odnotowano 3 złamania kości, w tym dwa w grupie KAN oraz 1 w grupie DAP.

We wszystkich badanych grupach wzrost częstości występowania epizodów **hipoglikemii** względem wartości początkowych był nieistotny statystycznie.

Ponadto, we wszystkich trzech grupach odnotowano poprawę średniej wartości **eGFR** względem wartości początkowych.

W badaniu *Bhosle 2022* wszystkie cztery leki były dobrze tolerowane. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia dróg moczowych oraz zakażenia grzybicze dróg rodnych.

14. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.....	37
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	50
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	59
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <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> , <i>Rodbard 2016</i> , <i>Neal 2015</i> , oraz programu badawczego <i>CANVAS</i>	68
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>CANTATA-D2</i> , <i>CANTATA-MSU</i> , badania <i>Russell-Jones 2009</i> wg zaleceń Cochrane cz.1	86
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań analizowanych w ramach publikacji <i>Davies 2017a</i> i <i>Wilding 2015</i> , badania <i>Rodbard 2016</i> , badania <i>Neal 2015</i> oraz programu badawczego <i>CANVAS</i> wg zaleceń Cochrane cz.2.....	89
Tabela 7. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>CANTATA-MSU</i> i <i>Russell-Jones 2009</i>	94
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	100
Tabela 9. Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych	104
Tabela 10. Częstość występowania określonego stężenia HbA _{1c}	107
Tabela 11. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych.....	109
Tabela 12. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych.....	111
Tabela 13. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	113

Tabela 14. Częstość występowania określonego BMI.....	115
Tabela 15. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych.....	117
Tabela 16. Częstość występowania określonego ciśnienia krwi	119
Tabela 17. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych.....	121
Tabela 18. Częstość występowania określonego stężenia cholesterolu LDL	124
Tabela 19. Częstość występowania złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą	126
Tabela 20. Częstość występowania poprawy całkowitego wyniku IWQOL-Lite.....	127
Tabela 21. Częstość występowania poprawy całkowitego wyniku IWQOL-Lite.....	127
Tabela 22. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	130
Tabela 23. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	131
Tabela 24. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – KAN (100 mg).....	133
Tabela 25. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – KAN (300 mg).....	133
Tabela 26. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (100 mg) 135	
Tabela 27. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN (300 mg) 135	
Tabela 28. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych – KAN (100 mg) 137	
Tabela 29. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych – KAN (300 mg) 137	
Tabela 30. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	139
Tabela 31. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	139

Tabela 32. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (100 mg).....	141
Tabela 33. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN (300 mg).....	142
Tabela 34. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	144
Tabela 35. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	146
Tabela 36. Częstość zastosowania terapii ratunkowej lub przerwania udziału w badaniu przed 52. tyg. – KAN (100 mg)	149
Tabela 37. Częstość zastosowania terapii ratunkowej lub przerwania udziału w badaniu przed 52. tyg. – KAN (300 mg)	149
Tabela 38. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych	151
Tabela 39. Częstość występowania określonego stężenia HbA_{1c}.....	153
Tabela 40. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych.....	155
Tabela 41. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	156
Tabela 42. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych.....	157
Tabela 43. Częstość występowania określonego ciśnienia krwi	158
Tabela 44. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych.....	160
Tabela 45. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN 100 mg	165
Tabela 46. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN 300 mg	165
Tabela 47. Częstość występowania określonego stężenia HbA_{1c} – KAN 100 mg	167

Tabela 48. Częstość występowania określonego stężenia HbA_{1c} – KAN 300 mg	167
Tabela 49. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN 100 mg ..	168
Tabela 50. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych – KAN 300 mg ..	169
Tabela 51. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN 100 mg.....	169
Tabela 52. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN 300 mg.....	170
Tabela 53. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN 100 mg	170
Tabela 54. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych – KAN 300 mg	171
Tabela 55. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN 100 mg	173
Tabela 56. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych – KAN 300 mg	173
Tabela 57. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni)	176
Tabela 58. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni)	176
Tabela 59. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni)	178
Tabela 60. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni)	179

Tabela 61. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	181
Tabela 62. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 26 tygodni).....	182
Tabela 63. Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c}	184
Tabela 64. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych	184
Tabela 65. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych.....	185
Tabela 66. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	185
Tabela 67. Zmiana BMI względem wartości początkowych	186
Tabela 68. Zmiana obwodu w pasie względem wartości początkowych.....	186
Tabela 69. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych.....	187
Tabela 70. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych.....	188
Tabela 71. Zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania nerek względem wartości początkowych.....	188
Tabela 72. Zmiana parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe względem wartości początkowych	189
Tabela 73. Zmiana indeksu stłuszczenia wątroby względem wartości początkowych	189
Tabela 74. Częstość występowania zgonów.....	192
Tabela 75. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem	194

Tabela 76. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	196
Tabela 77. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	198
Tabela 78. Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii.....	201
Tabela 79. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych .	203
Tabela 80. Częstość występowania zgonu – KAN (100 mg)	205
Tabela 81. Częstość występowania zgonu – KAN (300 mg)	205
Tabela 82. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – KAN (100 mg)	207
Tabela 83. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – KAN (300 mg)	207
Tabela 84. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (100 mg)	209
Tabela 85. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (300 mg)	209
Tabela 86. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg)	211
Tabela 87. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg)	211
Tabela 88. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg).....	213
Tabela 89. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg).....	216
Tabela 90. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (100 mg).....	219
Tabela 91. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (300 mg).....	220

Tabela 92. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (100 mg)	222
Tabela 93. Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych – KAN (300 mg)	223
Tabela 94. Częstość występowania zgonów.....	224
Tabela 95. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem	226
Tabela 96. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania	228
Tabela 97. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	230
Tabela 98. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	230
Tabela 99. Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii.....	231
Tabela 100. Procentowa zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych.....	233
Tabela 101. Częstość spełnienia predefiniowanych kryteriów zmiany wyniku.....	234
Tabela 102. Częstość występowania zgonów – KAN 100 mg.....	235
Tabela 103. Częstość występowania zgonów – KAN 300 mg.....	236
Tabela 104. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych– KAN 100 mg	236
Tabela 105. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych– KAN 300 mg	236
Tabela 106. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem– KAN 100 mg.....	237

Tabela 107. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem– KAN 300 mg.....	237
Tabela 108. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN 100 mg	238
Tabela 109. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – KAN 300 mg	238
Tabela 110. Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii – KAN 100 mg	239
Tabela 111. Częstość występowania udokumentowanych epizodów hipoglikemii – KAN 300 mg	239
Tabela 112. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – KAN 100 mg.....	241
Tabela 113. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – KAN 300 mg.....	242
Tabela 114. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych	243
Tabela 115. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych	243
Tabela 116. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji).....	245
Tabela 117. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji).....	246
Tabela 118. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji).....	248
Tabela 119. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji).....	249

Tabela 120. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – porównanie pośrednie KAN (100 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	251
Tabela 121. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – porównanie pośrednie KAN (300 mg)+MET+SU vs InsGLAR+ MET+SU (analiza dla 52 vs 26 tygodni okresu obserwacji)	252
Tabela 122. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	253
Tabela 123. Częstość występowania epizodów hipoglikemii	254
Tabela 124. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (100 mg).....	258
Tabela 125. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych – KAN (300 mg).....	259
Tabela 126. Częstość występowania stężenia HbA_{1c} <7,0% – KAN (100 mg)	263
Tabela 127. Częstość występowania stężenia HbA_{1c} <7,0% – KAN (300 mg)	264
Tabela 128. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (100 mg) ..	266
Tabela 129. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych – KAN (300 mg) ..	267
Tabela 130. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych – KAN (100 mg).....	270
Tabela 131. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych – KAN (300 mg).....	271
Tabela 132. Częstość występowania zgonu – KAN (100 mg)	274
Tabela 133. Częstość występowania zgonu – KAN (300 mg)	275
Tabela 134. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (100 mg)	279

Tabela 135. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem – KAN (300 mg).....	280
Tabela 136. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (100 mg).....	284
Tabela 137. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – KAN (300 mg).....	285
Tabela 138. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – KAN (100 mg).....	290
Tabela 139. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – KAN (300 mg).....	296
Tabela 140. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (100 mg).....	303
Tabela 141. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – KAN (300 mg).....	304
Tabela 142. Ryzyko wystąpienia zgonu i niewydolności serca.....	306
Tabela 143. Ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji.....	312
Tabela 144. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	325
Tabela 145. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	327
Tabela 146. Działania niepożądane na podstawie czterech 26-tygodniowych badań kontrolowanych placebo, zgłoszonych u \geq 2% chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®*.....	338
Tabela 147. Amputacje w badaniu CANVAS.....	341
Tabela 148. Amputacje w badaniu CANVAS-R.....	341
Tabela 149. Odsetek chorych z co najmniej jednym działaniem niepożadnym związanym ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej płynów..	342

Tabela 150. Częstość występowania działań niepożądanych z badań z kontrolą placebo i czynnym komparatorem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u chorych leczonych kanagliflozyną.....	354
Tabela 151. Zintegrowana analiza danych dotyczących amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R.....	357
Tabela 152. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych produktem leczniczym Invokana®	365
Tabela 153. Skuteczność KAN w dawce 100 oraz 300 mg w 18. tyg. w populacji chorych bez względu na konieczność zastosowania terapii ratunkowej	395
Tabela 154. Skuteczność KAN w dawce 100 oraz 300 mg w 18. tyg. i 52. tyg. w populacji chorych przyjmujących jakąkolwiek dawkę insuliny (> 0 j.m./dzień).....	396
Tabela 155. Skuteczność KAN w dawce 100 oraz 300 mg w 52. tyg. w zakresie zmiany stężenia HbA_{1c} w podgrupach dla w zależności od charakterystyki wyjściowej chorych	396
Tabela 156 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wnioskowanej interwencji stosowanej w populacji docelowej.....	403
Tabela 157. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	404
Tabela 158. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	405
Tabela 159. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap ...	406
Tabela 160. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap	407

Tabela 161. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	410
Tabela 162. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy..	411
Tabela 163. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	418
Tabela 164. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap I.	464
Tabela 165. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	522
Tabela 166. Kryteria Cook	526
Tabela 167. Skala AMSTAR 2.....	526
Tabela 168. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	528
Tabela 169. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	528
Tabela 170. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	529
Tabela 171. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	530
Tabela 172. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹.....	531
Tabela 173. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	533
Tabela 174. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	533
Tabela 175. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	534
Tabela 176. Charakterystyka badań włączonych do analizy	538
Tabela 177. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Bhosle 2022, Blonde 2018, Baruah 2019</i>	541
Tabela 178. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych dla KAN.....	560

Tabela 179. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych dla DAP	560
Tabela 180. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych dla EMP	561
Tabela 181. Częstość występowania określonego stężenia HbA_{1c}.....	563
Tabela 182. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych dla KAN	565
Tabela 183. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych dla DAP.....	565
Tabela 184. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych dla EMP	566
Tabela 185. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych dla KAN	568
Tabela 186. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych dla DAP	568
Tabela 187. Zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych dla EMP	569
Tabela 188. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych dla KAN	571
Tabela 189. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych dla DAP	571
Tabela 190. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych dla EMP	571
Tabela 191. Zmiana obwodu talii względem wartości początkowych dla KAN	573
Tabela 192. Zmiana obwodu talii względem wartości początkowych dla DAP	573
Tabela 193. Zmiana obwodu talii względem wartości początkowych dla EMP	573
Tabela 194. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi względem wartości początkowych dla KAN	575
Tabela 195. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi względem wartości początkowych dla DAP.....	575
Tabela 196. Zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi względem wartości początkowych dla EMP	576

Tabela 197. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych dla KAN	578
Tabela 198. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych dla DAP.....	578
Tabela 199. Zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych dla EMP	578
Tabela 200. Częstość stosowania współlistniejącego leczenia przeciwcukrzycowego	580
Tabela 201. Częstość zmniejszenia liczby stosowanych leków przeciwcukrzycowych	580
Tabela 202. Częstość stosowania insuliny jako leczenia wspomagającego	582
Tabela 203. Zmiana dawki insuliny względem wartości początkowych dla KAN	582
Tabela 204. Zmiana dawki insuliny względem wartości początkowych dla DAP.....	582
Tabela 205. Zmiana dawki insuliny względem wartości początkowych dla EMP	582
Tabela 206. Stężenie HbA_{1c} w 12. i 24. tyg. badania.....	584
Tabela 207. Zmiana stężenia HbA_{1c} w 24. tygodniu badania względem wartości początkowych.....	586
Tabela 208. Stężenie glukozy we krwi na czczo i po posiłku w 12. i 24. tygodniu badania.....	588
Tabela 209. Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo i po posiłku w 24. tygodniu badania względem wartości początkowych	590
Tabela 210. Masa ciała w 12. i 24. tygodniu badania	592
Tabela 211. Zmiana wartości masy ciała w 24. tygodniu badania względem wartości początkowych.....	594

Tabela 212. Wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w 12. i 24. tygodniu badania	596
Tabela 213. Zmiana wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w 24. tygodniu badania względem wartości początkowych.....	598
Tabela 214. Średnie stężenie HbA_{1c} w 6. miesiącu	601
Tabela 215. Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych	603
Tabela 216. Częstość występowania określonego stężenia HbA_{1c}.....	607
Tabela 217. Średni wynik MPR i PDC.....	610
Tabela 218. Częstość występowania MPR i PDC	610
Tabela 219. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla inhibitorów SGLT-2.....	615
Tabela 220. Częstość występowania epizodów hipoglikemii dla inhibitorów SGLT-2	617
Tabela 221. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych dla KAN	619
Tabela 222. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych dla DAP.....	619
Tabela 223. Zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych dla EMP	619
Tabela 224. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla inhibitorów SGLT-2.....	620

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	41
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....	52
Rysunek 3. Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych w czasie 26 tygodni	151
Rysunek 4. Częstość występowania HbA _{1c} <7,0%, <8,0% i >9,0% w 26. tygodniu	154
Rysunek 5. Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych w czasie 26 tygodni	155
Rysunek 6. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych w czasie 26 tygodni	156
Rysunek 7. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości początkowych w czasie 26 tygodni	158
Rysunek 8. Testowanie hierarchiczne w badaniach dodatkowych programu CANVAS.....	163
Rysunek 9. Zmiana stężenia HbA _{1c} względem wartości początkowych w czasie 52 tygodni	166
Rysunek 10. Częstość występowania HbA _{1c} <7,0% w 18. i 52. tygodniu	168
Rysunek 11. Średnia zmiana stężenia HbA _{1c} po 6 miesiącach od daty indeksowania, populacja ITT	604
Rysunek 12. Średnia zmiana stężenia HbA _{1c} po 6 miesiącach od daty indeksowania, populacja <i>on-treatment</i>	605
Rysunek 13. Występowanie określonego stężenia HbA _{1c} , populacja ITT	608
Rysunek 14. Występowanie określonego stężenia HbA _{1c} , populacja <i>on-treatment</i>	608

Rysunek 15. Przestrzeganie zaleceń (definiowane jako MPR/PDC $\geq 80\%$) po 6 miesiącach od daty indeksowania.....	611
Rysunek 16. Przerwanie leczenia, zmiana leczenia oraz dodanie kolejnej terapii.....	612

16. 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, <i>J Am Coll Cardiol.</i> 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, MAHTA, Warszawa 2023
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
Cai 2018	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, <i>Patient</i> 2018, 11(3):341-352
ChPL Invokana®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 13.10.2023 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1; 126 (5): 376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
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: 13.10.2023 r.)
Higgins 2023	Higgins J.P.T., Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023)</i> . Cochrane, 2023. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 10.10.2023 r.)
IPPEZ	Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej, Cukrzyca 2025. Strategia Prewencji i Leczenia Cukrzycy w Polsce, http://ippep.pl/wp-content/uploads/2019/03/Cukrzyca-20251.pdf (data dostępu: 13.10.2023 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?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12
Klasyfikacja ICD-10	Klasyfikacja ICD-10, http://www.onkologia-online.pl/icd10/index (data dostępu 13.10.2023 r.)
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. <i>Diabetes Ther.</i> 2016 Jun; 7 (2): 269-78
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, <i>NJM</i> 2014, vol. 72, No 9, 462-66
NFZ 2019	Narodowy Fundusz Zdrowia, Cukrzyca, https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca (data dostępu 13.10.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
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
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., BMC Health Serv Res. 2016 Aug 5; 16 (a): 356
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://prisma-statement.org/?AspxAutoDetectCookieSupport=1 (data dostępu 13.10.2023 r.)
PTD 2023	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2023, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Curr Top Diabetes, 2023; 3 (1): 1–140
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
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: 13.10.2023 r.)
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: 13.10.2023 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	
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

Referencja	Opis bibliograficzny
Baruah 2019	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, Eur Endocrinol. 2019, 15(2):113-118
Bhosle 2022	Bhosle D, Indurkar S, Quadri U, Chandekar B. A Comparative Study of efficacy and safety of different Sodium Glucose Co-transporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in the Management of Patients with Type II Diabetes Mellitus, J Assoc Physicians India 2022, 70(6): 11-12
Blonde 2018	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
CADTH 2015	CADTH, Common Drug Review Clinical Review Report - Canagliflozin (Invokana), 2015, 1-68
Cavender 2018	Cavender M., Norhammar A., Birkeland K. i in., SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk An Analysis of CVD-REAL, Journal of the American college of cardiology Vol . 71, no. 22, 2018
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
García de Lucas 2018	García 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
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
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, Diabetic Medicine 2015, 1530-40
Neal 2015	Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D. i in., CANVAS Trial Collaborative Group. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes, Diabetes Care 2015, 38(3): 403-411
Neal 2017	Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. i in., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes., N Engl J Med. 2017 Aug 17; 377 (7): 644-657
Parveen 2015	Parveen R., Agarwal N., Kaushal N., Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus: systematic review of randomized controlled trials, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2015, 1-12
Rodbard 2016	Rodbard H., 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, 18(8):812-819

Referencja	Opis bibliograficzny
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 (SGLT-2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, <i>Drugs</i> (2015) 75: 33–59
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
Singh 2017	Singh A., Singh R., Spotlight on Canagliflozin 300: Review of its efficacy and an indirect comparison to other SGLT-2 inhibitors and long-acting GLP-1 receptor agonists, <i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i> 2017, 1-40
Skeik 2023	Skeik N, Elejla SA, Sethi A, i in., Effects of SGLT2 inhibitors and GLP1-receptor agonists on cardiovascular and limb events in peripheral artery disease: A review. <i>Vasc Med</i> . 2023 Feb;28(1):62-76
Täger 2020	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> . 2021 Nov;26(6):1421-1435
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 triple therapy among people with type 2 diabetes., <i>Postgrad Med</i> . 2014 May; 126 (3): 7-15
Whalen 2015	Whalen K., Miller S. Onge E., The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes, <i>Clinical Therapeutics</i> 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., <i>Int J Clin Pract</i> . 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, <i>Journal of Diabetes and Its Complications</i> 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, <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2014, 1-10
Young 2021	Young T., Li J., Kang A. i in., Effects of canagliflozin compared with placebo on major adverse cardiovascular and kidney events in patient groups with different baseline levels of HbA1c, disease duration and treatment intensity: results from the CANVAS Program, <i>Diabetologia</i> 2021, 64 (11):2402-2414
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 20.09.2023 r.)
ChPL Invokana®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 13.10.2023 r.)
FDA 2023	Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information Invokana, https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/INVOKANA-pi.pdf (data dostępu: 20.09.2023 r.)
PRAC 2018a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of meeting 8-11 January 2018, EMA/PRAC/71458/2018

Referencja	Opis bibliograficzny
RMP 2023	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: 11.10.2023 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: 20.09.2023 r.)
WHO UMC	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 20.09.2023 r.)